



明 細 書

血小板凝集阻害作用を有する新規化合物

発明の分野

本発明は、血小板の凝集を阻害するシクロヘキセンおよび合窒素複素環化合物誘導体、並びに、これらの少なくとも一種を有効成分として含有してなる血栓性の疾患の治療および予防に有効な医薬組成物に関する。

背景技術

食生活の変化、高齢者人口の増加にともない、循環器系疾患が増加しており、その疾患の五割前後は血栓が原因であると見られている。

生体内における血栓の生成には血漿成分の血小板が大きく関与している。このため血栓性疾患の治療および予防には、血小板機能を抑制し血小板の凝集を阻害する薬剤、例えばシクロオキシゲナーゼを抑制するアスピリン、アデニルサイクラーゼを活性化するチクロピジン等が臨床で使われている。

近年、血小板膜上の糖蛋白の解析が進み、GP11b/IIIaと呼ばれる膜糖蛋白がフィブリノーゲンの受容体として機能していることが解明された。従って、このGP11b/IIIaに対する拮抗剤が新しい作用機作を持つ血小板凝集阻害剤として上記血栓性疾患の治療および予防に有効で

あることが期待されるに至っている (Trends in Pharmacological Science、13巻、413ページ、1992年)。本拮抗作用を有する化合物としては、モノクローナル抗体 (Ann. New York Acad. Sci., 614巻、193ページ、1991年)、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸からなるトリペプチド誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、2040ページ、1992年)、アミノフェニル誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、4393ページ、1992年、特開平4-264068、特開平4-334351等) およびチロシン誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、4640ページ、1992年) 等が知られている。

一方で、血栓性疾患の治療剤および予防剤としては、出血などの副作用がなく、作用選択性の高い薬剤の開発が望まれているといえる。

発明の概要

本発明者等は、今般ある種の化合物がGP11b/IIIa拮抗作用を有することを見いだした。

従って本発明は、血小板凝集阻害作用を有する新規な化合物の提供をその目的としている。

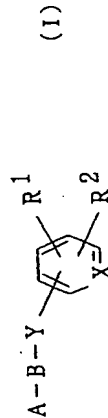
また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を含有してなる、医薬組成物の提供をその目的としている。

また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を投与することを含んでなる、血栓性疾患の治療または予防法

の提供をその目的としている。

さらには本発明は、血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための上記作用を有する新規な母体をその目的としている。

本発明による化合物は、下記一般式(1)で表される化合物並びに薬理学的に許容されるそれらの塩および溶媒和物である。



母氏

$R^1$  は基  $-W-(CH_2)_i-COOR^3$  (ここで、 $W$  は  $-O-$  または結合を表し、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、 $C_5-7$  シクロアルキル基、または、生理的条件下で除去され得るエステル残基を表し、 $i$  は  $1 \sim 4$  の整数を表す) を表し、

$R^2$  は水素原子、または、 $-W-(CH_2)_i-$ 、 $COOR^3$ （ここで、 $W$ 、 $R^3$  および  $i$  は前記と同じ意味を有す）または、

—OR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、モノ低級アルキルアミノカルボニル基、または、フェニル低級アルキル基を被す）を被し、

XはC HはたはNを吸し、

法人

$$(i) \text{基} - (CO)_k - N(R^5) - Z -$$

(下) 基督中

$k$  は 0 または 1 を表し、

R<sup>5</sup> は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の 1 以上は水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基または低級アルコシカルボニル基で置換されていても良い）、フェニル低級アルキル基（ここで、フェニル基部分の 1 以上は水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）、ま

たは、アシル基を表し、

Zは結合、もしくは、基- $(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ 、または基- $(\text{CH}_2)_m-\text{CHR}^6-$ （ここで、mは1~3の整数を表し、 $\text{R}^6$ は水素原子または水酸基を表す）を表す）を表すか、

### 基 (三)

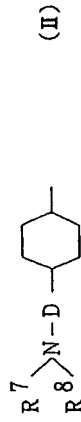
$-CO-(CH_2)_m-N(R^5)-(CO)_k-$   
 (ここで、 $k$ 、 $m$ および $R^5$ は前記と同じ意味を表す)  
 を表すか、または

(iii) 基- $(\text{CO})_k$ -Het (ここで、Het は窒素原子を 1~4 個含んでなる 5 または 6 員の複素環残基を表し、この複素環は窒素原子を 1 または 2 個含む場合

にさらに 1 個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、k は 0 または 1 の整数を表す) を表し、

A は、

(i) 下記の基 (II) :



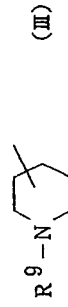
(上記基中、

D は  $-(CH_2)_s-$  (ここで、s は 1 ~ 4 の整数を表す) または基  $-C(=NH)-$  を表し、

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、独立して、水素原子、低級アルキル基、アシル基、置換されていてもよい芳香族アシル基、または、アミノ基を表す)

を表すか、

(ii) 下記の基 (III) :

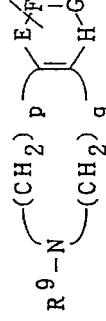


(上記基中、

R<sup>9</sup> は水素原子、低級アルキル基 (この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい) またはアミノ基を表す)

を表すか、または、

(iii) 下記の基 (IV) :



(上記基中、

R<sup>9</sup> は前記と同じ意味を表し、

E、F、G および H は、独立して、 $-CR^{10}=$ 、 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(CO)-$  または結合 (ここで、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は同一または異なっていてよく、水素原子または低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を表す) を表し、p および q は独立して 1 ~ 3 の整数を表すが、但し p + q は 3 ~ 5 の範囲にある) を表し、

B は、結合、C<sub>1-6</sub> アルキレン基または C<sub>2-6</sub> アルケニレン基を表す。]

## 発明の具体的説明

## 一般式 (I) の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」という語は、直鎖あるいは分枝鎖の炭素数 1 ～ 6、好ましくは 1 ～ 4、のアルキル基であることを意味する。また、「アルキレン」および「アルケニレン」という語は、直鎖または分枝鎖のアルカン鎖またはアルケン鎖の両鎖端から水素原子を一つずつ除いて誘導される二価の基を意味する。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいうものとする。さらに、「ハロアルキル」という語は、その中の一以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味するものとする。

R<sup>1</sup> が表す基 -W-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-COOR<sup>3</sup> において、i は好ましくは 1 または 2 の整数を表す。R<sup>3</sup> は好ましくは水素原子または低級アルキル（好ましくは C<sub>1-6</sub> アルキル基、より好ましくは C<sub>1-4</sub> アルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピルもしくは n-、iso-、sec-または t-ブチルが挙げられる）を表す。また、R<sup>3</sup> が表す生理学的条件下で除去され得るエステル残基の具体例としては、ジバロイルオキシメチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)メチル基などが挙げられる。

R<sup>2</sup> の好ましい例としては水素原子および基 -W-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-COOR<sup>3</sup> が挙げられる。また、R<sup>2</sup> が表す基 -W-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-COOR<sup>3</sup> の好ましい例としては R<sup>1</sup> と同様のもので挙げられる。また、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が基 -W-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-COOR<sup>3</sup> を表す場合、両者は同一であっても異なるものであって良い。

また、R<sup>2</sup> が表す基 -OR<sup>4</sup> において、R<sup>4</sup> が表す低級アルキルは、好ましくは C<sub>1-6</sub> アルキル基、より好ましくは C<sub>1-4</sub> アルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピルもしくは n-、iso-、sec-または t-ブチルが挙げられる。また、この R<sup>4</sup> が表すモノ低級アルキルアミノカルボニル基は好ましくはモノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、より好ましくはモノ C<sub>1-4</sub> アルキルアミノカルボニルである。また、この R<sup>4</sup> が表すフェニル低級アルキル基の好ましい例としてはフェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基（例えば、ベンジル基）が挙げられる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の置換位置は特に限定されないが、基 Y が結合している位置に対して、メタ位および/またはパラ位にあるのが好ましい。

Y が表す基 -(CO)k-N(R<sup>5</sup>)-Z- において、R<sup>5</sup> は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはアシル基を表す。R<sup>5</sup> は好ましくは水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基（より好ましくは C<sub>1-4</sub> アルキル基で

くは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、低級アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル)、ハロ低級アルキル(好ましくは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル)が挙げられる。

また、基 $-(CO)k-N(R^5)-Z$ において、 $k$ は0または1を表すが、 $k$ が0の場合 $-(CO)k$ は結合を意味する。 $Z$ が表す基 $-(CH_2)m-CO$ または基 $-(CH_2)m-CH(R^6)-$ において $m$ は好ましくは1または2を表す。ここで、 $k$ が0である場合、 $Z$ は基 $-(CH_2)m-CH(R^6)-$ (ここで、 $R^6$ は水素原子を表す)であるのが好ましい。

$Y$ が表す基 $-CO-(CH_2)m-N(R^5)-$ ( $CO)k$ において、 $R^5$ の好ましい例としては、上記したもの挙げられる。

$Y$ が表す基 $-(CO)k-Het$ において、 $Het$ は窒素原子1~4個、好ましくは1または2個、含んだる5または6員の複素環残基を表す。この複素環は窒素原子を1または2個含む場合にさらに1個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい。この複素環残基の好ましい例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾ

あり、より具体的にはメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $iso$ -プロピルもしくは $n$ -、 $iso$ -、 $sec$ -または1-ブチル(挙げられる)、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、または、低級アルキルカルボニル(好ましくは $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、より好ましくは $C_{1-4}$ アルキルカルボニル)ならびにベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル基、 $\beta$ -ナフトイル基など芳香族アシル基を表す。

この低級アルキルの一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子)、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基(好ましくは、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、 $iso$ -プロポキシ)、低級アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、低級アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル、 $iso$ -プロポキシカルボニル)などが挙げられる。

また、フェニル低級アルキル基のフェニル基部分の一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基(好ましくは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、低級アルキルアミノ(好まし

ール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、オキサジン、チアジンなどから、2個の水素原子が脱離して形成された複素環残基が挙げられる。本発明の好ましい態様によれば、好ましい複素環残基としてはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾールおよびイソチアゾール残基が挙げられる。

これらの基Yのベンゼン環またはピリジン環への結合位置ならびに基Bへの結合位置は特に限定されず、またその結合は炭素-炭素結合であっても炭素-窒素結合であっても良い。本発明の好ましい態様によれば、基YはXに対してオルト位に導入されるのが好ましい。

さらに、Aが表す基(II)において、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が表す低級アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはn-, s-, t-ブチル基などが挙げられる。また、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が表す低級アシル基の好ましい例としては、ホルミル、ならびに、アセチル、プロピオニルおよびブチリル基などの低級アルキルカルボニル基が挙げられる。さらに、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が表す芳香族アシル基の好ましい例としては、ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイル基などが挙げられる。この芳香族アシル基の1-以上の水

素原子は置換されていてもよく、その置換基の好ましい例としては、アミノ基、アミノ基、塩素原子、フッ素原子または水酸基などが挙げられ、特に好ましい例としては、上記置換基でo-, m-, p-位のいずれかの位置が置換されたベンゾイル基が挙げられる。

また、基(II)中のDが表す-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-において、sは好ましくは1~3、より好ましくは1または2の整数を表す。

なお、基(II)において、シクロヘキサノールへの基Dおよび基Bの結合の仕方により、トランス型とシス型の立体配置をとり得るが、いずれも本発明に包含される。特にトランス型が好ましい。

Aが表す基(III)および基(IV)において、R<sup>9</sup>は水素原子、低級アルキルまたはアミノ基を表す。この低級アルキル基の1-以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、水酸基、ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子)、アミノ基または、低級アルキルアミノ基(好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)が挙げられる。

基(III)と基Bとの結合位置は特に限定されないが、R<sup>9</sup>Nに対して4位であるのが好ましい。

基(IV)において、pおよびqは独立して1~3の整数を表すが、p+qは3~5の範囲にあり、好ましくは

ル基（例えば、ベンジル基）である。

基 B が表す  $C_{1-f}$  アルキレンは、好ましくは  $C_{1-4}$  アルキレン、より好ましくは  $C_{1-3}$  アルキレンであり、また同じく基 B が表す  $C_{2-f}$  アルケニレンは、より好ましくは  $C_{2-4}$  アルケニレンである。

本発明の好ましい化合物群としては、

Y が基  $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ （ここで  $k=1$  である）または基  $-(CO)_k-Het-$  であり、そして

A が基 (II) である化合物群が挙げられる。より好ましい態様によれば、この化合物群において、さらに B が結合であり、X が CH である化合物群が挙げられる。さらに好ましい態様によれば、この化合物群において、さらに Z が基  $-(CH_2)_m-CO-$  または基  $-(CH_2)_m-CH_2R^6-$ （ここで  $R^6$  は水素原子を表す）であるものが好ましい。

本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい化合物群として

Y が基  $-(CO)_k-N(R^5)-Z-$ （ここで  $k=1$  である）または基  $-(CO)_k-Het-$  であり、

A が基 (III) であり、そして

B が結合または  $C_{1-f}$  アルキレン基である化合物群が挙げられる。この化合物群において、さらに Z が基  $-(CH_2)_m-CO-$  または基  $-(CH_2)_m-$

$p+q$  は 3 または 4 である。

また、基 (IV) の好ましい例としては、p が 2 を表し、q が 2 または 3 を表し、E または H の一方が  $-NR^{10}-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  であり他方が結合を表し、かつ F または G が共に  $-CR^{10}=$  を表すかまたは F または G の一方が  $-CR^{10}=$  を表し他方が  $-NR^{10}-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  を表す場合が挙げられる。また、具体的な好ましい例としては、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは-3-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [2, 3-d] アゼピシン-2-イルまたは-3-イルなどが挙げられる。

基 (IV) において、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は好ましくは水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル、または、フェニル  $C_{1-4}$  アルキ

$\text{CHR}^6 - (\text{ここ} \text{で} \text{R}^6 \text{は水素原子を表す})$  であり、かつ、B が結合または  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基である化合物群が好ましい。

また、本発明のさらに別の好ましい態様によれば、好ましい化合物群として

Y が基  $-(\text{CO})_k - \text{N}(\text{R}^5) - \text{Z} - (\text{ここ} \text{で} k = 1 \text{ である})$ 、基  $-\text{NHCO}-$  または基  $-(\text{CO})_k - \text{He t}-$  であり、

A が基 (IV) であり、そして

B が結合または  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基である化合物群が挙げられる。この化合物群において、さらに A が基 (IV) (但し、E または H の一方が  $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  であり他方が結合を表し、かつ、F または G が  $-\text{CR}^{10}=$  を表す) である化合物群が好ましい。さらに p および q のいずれかが 1 であり他方が 2 であるもの、ならびに p および q がともに 2 であるものが好ましい。また、F または G のいずれか一方が  $-\text{CR}^{10}=$  (ここで  $\text{R}^{10}$  は水素原子を表す) であり、他方が  $-\text{CR}^{10}=$  (ここで  $\text{R}^{10}$  は水素原子以外を表す) である化合物群がより好ましいものとして挙げられる。また、A が基 (IV) (但し、E または H の一方が  $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  であり他方が結合を表し、かつ、F または G が F または G の一方が  $-\text{CR}^{10}=$  を表し他方が  $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  を表す) である化合物群もまた好ま

しいものとして挙げられる。さらにまた、Y が基  $-(\text{CO})_k - \text{He t}-$  である化合物群も好ましいものとして挙げられる。

本発明による化合物はその塩とすることができる。このような塩としては薬理学上許容される非毒性塩が挙げられる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩などの酸付加塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

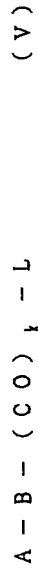
本発明による化合物は、また、その溶媒和物とすることができ。好ましい溶媒和物としては、水和物、エタノール和物が挙げられる。

#### 一般式 (I) の化合物の合成

本発明による化合物は次に示す方法により合成することができ。

(1) Y が基  $-(\text{CO})_1 - \text{N}(\text{R}^5) - \text{Z} - (\text{ここ} \text{で、Z は結合、基} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CO}- \text{または} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CHR}^6 - (\text{但し、R}^6 = \text{水素原子})$  を表すが、但し  $\text{R}^5$  は低級アシル基を表わさない) である化合物の場合、

この化合物は、次の式 (V) :



(ここで、A、Bおよびkは一般式(I)で定義したものと同じ意味を表し、Lはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を表す)

で表わされる化合物と、次の式(VI)：

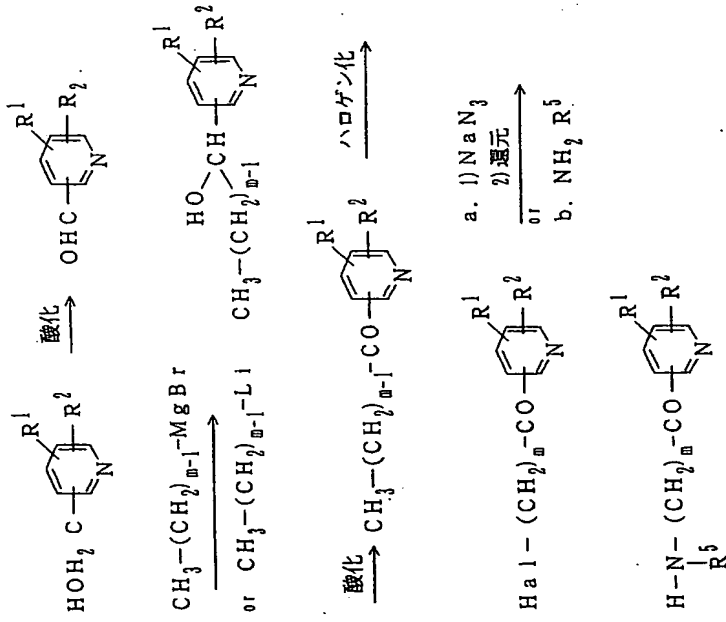


(ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^5$ およびXは、一般式(I)で定義したものと同じ意味を表すが、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ がカルボキシシル基または水酸基を含む場合、そのカルボキシシル基および水酸基は保護されていてもよく、Zは結合、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{CO}-$ または $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}_2 -$  (但し、 $\text{R}^6 =$ 水素原子)を表す。)で表わされる化合物とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、30分～48時間、好ましくは1～10時間、 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

前記式(V)で表わされる化合物は公知の方法、例えば Chem. Pharm. Bull., 34(9), 3747 (1986)、Ark. Chem., 32巻, 217 (1970)、特開昭57-150687号、特開昭63-29922号の記載に準じて製造することができる。

また、前記式(VI)の化合物であってXが $-\text{CH} =$ である化合物は、例えば特開昭52-65240号、特開昭61-158922号の記載に準じて製造することができる。

また、前記式(VI)の化合物であってXがNでありかつZが基 $-(\text{CH}_2)_m - \text{CO}-$ である化合物は下記のスキームに従った合成法によって得ることができる。



(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  および  $n$  は一般式 (I) で定義したものと同一意味を表すが、 $R^1$  および  $R^2$  がカルボキシル基または水酸基を含む場合、そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよく、Hal はハロゲン原子を表す。)

また、前記式 (VI) の化合物であって  $X$  が  $N$  でありかつ  $Z$  が基  $-(CH_2)_m-CH(R^6)-$  (但し  $R^6 =$  水素原子) である化合物は、対応する一般式 (I) の化合物

であって、 $Y$  中の  $Z$  が、 $(CH_2)_m-CHOH-$  で表される化合物の水酸基をハロゲン化後、還元することにより合成できる。ハロゲン化は、例えば塩化チオニルや五塩化リンの様な試薬を用いることにより行うことができる。反応は反応に関与しない溶媒 (例えばクロロホルム、ジクロロメタン) 中で、 $-30^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  好ましくは  $-10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$  で行なう。還元反応はトリアルキルスズハイドライド (例えばトリブチルスズハイドライド) や接触還元 (例えば触媒としてパラジウム炭素や酸化白金を用い) により反応に関与しない溶媒 (例えばベンゼン、トルエンあるいはメタノール) 中で、 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$  で行う。

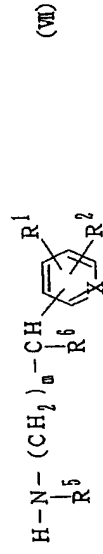
(2)  $Y$  が基  $-(CO)_l-N(R^5)-Z-$  (ここで、 $Z$  は基  $-(CH_2)_m-CH(R^6)-$  (但し  $R^6 = O$  または  $H$ ) を表すが、但し  $R^5$  は低級アルキル基を表わさない) である化合物の場合、

この化合物は、

(a) 一般式 (I) の化合物であって、 $Y$  が基  $-(CO)_l-N(R^5)-(CH_2)_m-CO-$  で表わされる化合物 (ここで、 $R^1$  のアミノ基、ならびに、 $R^1$  および  $R^2$  がカルボキシル基または水酸基を含む場合そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよい) である化合物を、適当な還元剤 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム) でケトン基を還元し、必要に応じて

(3) Y が基  $-(CO)_k - N(R^5) - Z -$  (ここで、 $R^5$  は低級アシル基を表わす) である化合物の場合、この化合物は、式:  $A-B-CHO$  で表わされる化合物と、前記式 (VI) (但し、 $R^5$  は水素原子を表す) または前記式 (VII) (但し、 $R^5$  は水素原子を表す) の化合物とを、還元剤 (例えば、 $NaCNBH_3$ 、 $H_2/Pd-c$  など) の存在下、反応させて一般式 (I) の化合物 (但し、 $R^5$  は水素原子を表す) を得て、これを適当なアシル化剤 (例えば、無水酢酸、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド) でアシル化することにより得ることができる。

(b) 前記式 (V) の化合物と、次の式 (VII):

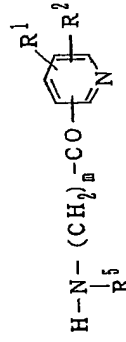


(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $X$  および  $n$  は一般式 (I) で定義したものと同一意味を表し、また  $R^6$  は水酸基を表す)

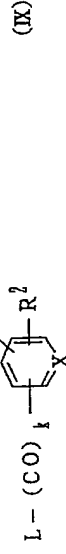
で表わされる化合物とを、前記 (1) の方法とほぼ同様の条件で反応させることによって製造することができる。

前記式 (IV) の化合物は、例えば

下記の式:



で表わされる化合物とを、適当な還元剤 (例えば接触還元) で還元することにより製造することができる。



(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$  および  $k$  は一般式 (I) で定

WO 94/21599

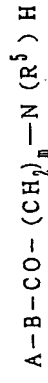
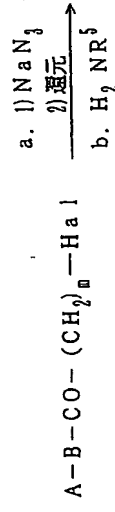
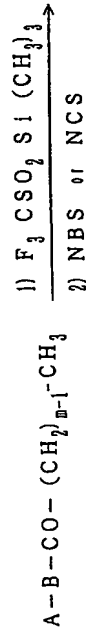
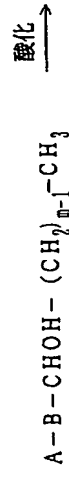
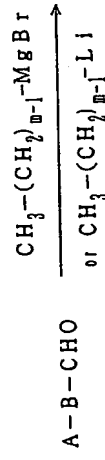
PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

載したものと同一意味を表し、Lはハロゲン原子、アルキル基またはアリルホルポキシ基を表す)  
で表わされる化合物とを、塩基（例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン）の存在または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、30分～48時間、好ましくは1～24時間、-30～100℃、好ましくは-10～50℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

前記（Ⅳ）の化合物は、下記のスキームに従って合成することができる。

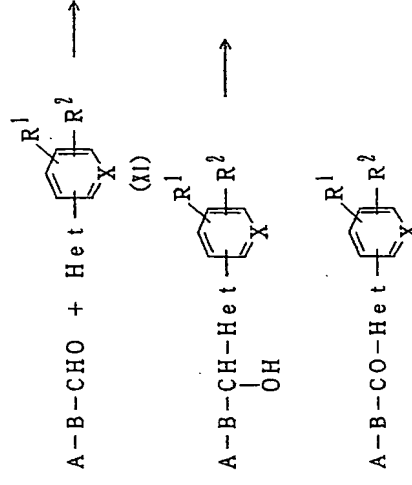


(5) Yが基 $-(\text{CO})_k-\text{Het}$ （ここで $k=0$ である）である化合物の場合、

この化合物は、一般式（I）の化合物であって、Yが基 $-(\text{CO})_k-\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ である化合物を、この基Y内で脱水縮合させて環化させることにより得ることができる。具体的には、対応する一般式（I）の化合物を、酸存在下で、0～100℃の反応温度で、1分～6時間反応させることによって得ることができる。使用可能な酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸などが挙げられ、特に硫酸が好ましい。

(6) Yが $-(\text{CO})_k-\text{Het}$ （ここで $k=1$ ）である化合物の場合、

この化合物は、下記のスキームに従って合成することができる。



(7)  $R^1$ 、 $R^2$  または  $R^3$  がアミノ基である化合物の場合、  
この化合物は、一般式 (I) の化合物 (ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は水素原子を表す) の化合物と、下記式 (XII) :



で表わされる化合物とを、塩基の存在下或いは非存在下に反応に関与しない溶媒中、30分～48時間、好ましくは1～10時間、-30～100℃、好ましくは-20～80℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除くことにより製造することができる。

(8) Yが基-(CO)k-N(R<sup>5</sup>)-Z-(ここで、Zは基-(CH<sub>2</sub>)m-CO-である)である化合物の場合

この化合物は、対応するYが基-(CO)k-N(R<sup>5</sup>)-Z-(ここで、Zは基-(CH<sub>2</sub>)m-CHR<sup>6</sup> (但し、R<sup>6</sup>は水酸基を表す)を表す)である化合物の水酸基を適当な酸化剤 (例えば、二酸化マンガン、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロメート) で酸化することによって製造することが出来る。

(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $Het$  は一般式 (I) で定義したものと同じ意味を表す)

上記反応は、塩基 (例えば、n-ブチルリチウム、リチウム、ジイソプロピルアルミド) の存在または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、10分～12時間、好ましくは30～60時間、-100～50℃、好ましくは-80～30℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除くことにより得ることができる。

前記式 (XI) の化合物の製造は、公知の方法、例えば、Comprehensive Heterocyclic Chemistry 6巻、293ページの記載に従って実施することができる。

なお、以上の製造法において、合成順序は、反応に関与しない官能基において副反応が生じないよう決定され、また、好ましくない反応が進行しないよう官能基は適当な保護基で保護されていてもよいことは、当業者に明らかな事項であろう。

#### 化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、血小板膜蛋白であるGPIIb/IIIaと、フィブリンノーゲンとの結合を阻害することによって血小板の凝集を阻害する。従って、本発明による化合物およびその薬理学的に許容される塩は、血小板の凝集により起こる血栓性の疾患、特に脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症などの疾患、の治療および予防に有効である。

本発明による化合物およびその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的にには主として静注、筋注などの注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤等のいずれかの製剤形態に調製することができる。

これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等を用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、澱粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%、程度である。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、血栓性疾患の治療のために、通常成人1日1人当たり約0.1～1000mg、好ましくは1～200mg、の投与量であり、これを一日1回または数回に分けて投与することができる。

#### 実施例

本発明を以下の実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

b-1)  $\alpha$ -アミノ-3,4-ジヒドロキシアセトフェノン 3.0 g (18 mmol) をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルカルボネート 4.3 ml および触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質を酢酸エチルに溶解し、この溶液を重曹水次いで水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、橙色固体として  $\alpha$ -(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ-3,4-ジヒドロキシアセトフェノン 1.3 g (収率 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (s, 9H), 4.54 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, 1H)。

b-2) 前記 b-1) の化合物 1.0 g (3.7 mmol) をアセトンに溶解し、炭酸カリウム 1.1 g と、プロモ酢酸メチル 10 ml とを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体を酢酸エチル 200 ml に溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、橙色油状物質としてジメチル [[4-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]

### 実施例 1

[[4-[[[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-オ-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

(a) トランス-4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサカルボン酸

トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサカルボン酸 10 g (63.6 mmol) を、水 100 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、トリエチルミン 9 ml、ジ-tert-ブチルジカボネート 22.6 mmol を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 300 ml を加え、1 N 塩酸で酸性に調整し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体を n-ヘキサンで洗浄して、無色結晶として標記化合物 14.8 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95~1.02 (m, 2H), 1.37~1.44 (m, 12H), 1.82 (d, 2H), 2.04 (d, 2H), 2.22~2.30 (m, 1H), 2.98 (d, 2H)。

(b) ジメチル [[4-(アミノアセチル)-オ-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩

### 酸塩

セチル] - オ - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

1. 5 g (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 47 (s, 9H),  
3. 80 (s, 3H), 3. 81 (s, 3H),  
4. 58 (d, 2H), 4. 78 (s, 2H),  
4. 81 (s, 2H), 6. 86 (d, 1H),  
7. 51 (s, 1H), 7. 58 (d, 2H)。

b-3) 前記 b-2) の化合物 1. 5 g (3. 7

mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶解し、アニソール 4 ml と、トリフルオロ酢酸 5. 6 ml とを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色粉末として標記化合物 1. 2 g (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3. 78 (s, 3H),  
3. 79 (s, 2H), 4. 52 (s, 2H),  
4. 85 (s, 2H), 4. 91 (s, 2H),  
7. 07 (d, 2H), 7. 60 (d, 1H),  
7. 70 (dd, 1H)。

c) 前記 (a) の化合物 877 mg (3. 41 mmol) をジメチルホルムアミド 6. 8 ml、ピリジン 1. 4 ml に溶解し、炭酸-N, N'-ジサクシニミジル 874 mg と、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンとを加え、室温で 3 時間攪拌した後、前記 (b) の化合物 1. 45 g、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン

0. 59 ml を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色結晶として ジメチル [[4-[[[トランス-4-(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル] - オ - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 1. 1 g (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 90~1. 10 (m, 2H), 1. 44~1. 56 (m, 12H),  
1. 86 (d, 2H), 1. 98 (d, 2H),  
2. 14~2. 22 (m, 1H), 3. 05~3. 10 (m, 2H), 3. 81 (s, 6H), 4. 76 (d, 2H), 4. 78 (s, 2H), 4. 81 (s, 2H),  
6. 55 (t, 1H), 6. 87 (d, 1H),  
7. 51 (d, 1H), 7. 61 (dd, 1H)。

d) 前記 c) の化合物 300 mg (0. 55 mmol) をメタノール 3 ml に懸濁し、1 N 水酸化カリウム 3 ml を加え、氷冷下で 15 分間攪拌した。メタノールを減圧下で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加え 1 N 塩酸で酸性に調整した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機塩を濾別し溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色粉末として [[4-[[[トランス-4-(tert-ブチルオキシ

実施例 2

[[4-[[[トランス-4-(メチルアミノ)メチル]カルボニル]アセチル]-オ-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

シクロヘキシル]カルボニル]アセチル]-オ-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 1 (a) の化合物 516 mg (2 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ヨウ化メチル 1 ml と、酸化銀 1.85 g とを加え、45℃で 7 時間攪拌した後、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去した後、クロロホルムを加え、水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状物質としてメチル トランス-4-(N-tert-ブチルオキシ)カルボニル-N-メチル)アミノ)メチルシクロヘキサニル]ボキシレート 114 mg (収率 20%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95~1.03 (m, 2H), 1.40~1.50 (m, 12H), 1.75 (d, 2H), 2.01 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).  
 b) 前記 a) の化合物 352 mg (1.23 mmol) をメタノール 6 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム 6 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、クロロホルムおよび水を加え、

カルボニルアミノ)メチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-オ-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸 243 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98~1.04 (m, 2H), 1.44~1.54 (m, 12H), 1.84~1.98 (m, 4H), 2.17~2.20 (m, 1H), 2.97 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H).

e) 前記 d) の化合物 193 mg (0.37 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.6 ml と、アニソール 0.4 ml とを加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄して、黄色粉末として標記化合物 190 mg (収率 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.09~1.20 (m, 2H), 1.49~1.70 (m, 3H), 1.89~2.05 (m, 4H), 2.30~2.38 (m, 1H), 2.79 (d, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H).  
 FDM S (m/Z): 423 (M<sup>+</sup>+1)

1 N 塩酸で酸性に調整し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を遠別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状物質としてトランス-4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルシクロヘキサニルボン酸 300 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95~1.03 (m, 2H)、1.40~1.48 (m, 1.2H)、1.77 (d, 2H)、2.04 (d, 2H)、2.27 (m, 1H)、2.85 (s, 2H)、3.06 (bs, 3H)。

c) 実施例 1c) の方法に従って、前記 b) の化合物 135 mg (0.5 mmol) と実施例 1b) の化合物 210 mg からジメチル [[4-[[[トランス-4-(N-メチル-N-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン] ジオキシシ] ジアセテート 211 mg (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (m, 2H)、1.45~1.52 (m, 1.2H)、1.78 (d, 2H)、1.98 (d, 2H)、2.19 (m, 1H)、2.85 (s, 2H)、3.07 (bs, 3H)、3.81 (s, 6H)、4.68 (d, 2H)、

4.79 (s, 2H)、4.82 (s, 2H)、6.54 (bs, 1H)、6.87 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.61 (dd, 1H)。

d) 実施例 1d) の方法に従って、前記 c) の化合物 210 mg (0.37 mmol) から [[4-[[[トランス-4-(N-メチル-N-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン] ジオキシシ] ジ酢酸 123 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (m, 2H)、1.45~1.65 (m, 1.2H)、1.78 (m, 2H)、1.97 (m, 2H)、2.22 (m, 2H)、2.84 (s, 2H)、3.07 (bs, 3H)、4.65 (s, 2H)、4.74 (d, 2H)、4.77 (d, 2H)、6.91 (d, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.63 (dd, 1H)。

e) 実施例 1e) の方法に従って、前記 d) の化合物 100 mg (0.2 mmol) から標記化合物 89 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.12 (m, 2H)、1.50~1.70 (m, 3H)、1.90~2.00 (m, 4H)、2.33 (m, 1H)、2.70 (s, 3H)、2.86 (d, 2H)、4.63 (s, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.83 (s, 2H)、

実施例 1 の化合物 150 mg (0.28 mmol) に濃硫酸 0.3 ml を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液に少量の水を加え、HP-20 で精製した後減圧乾燥して、無色粉末として標記化合物 33 mg (収率 29%) を得た。

FDM S (m/z): 405 ( $M^+ + 1$ )。

#### 実施例 5

[[4-[[[トランス-4-(アセチルアミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-0-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・二ナトリウム塩

a) 実施例 1 c) の化合物 550 mg (1 mmol) をジクロロメタン 5.5 ml に溶解し、アニソール 1.1 ml と、トリフルオロ酢酸 2 ml とを加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、よく乾燥してジメチル [[4-[[[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-0-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩を定量的に得た。得られた油状物質は、精製せずに次の反応に用いた。

b) 前記 a) の化合物 205 mg (0.36 mmol) にピリジン 2 ml と、無水酢酸 1 ml とを加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質を

7.03 (d, 1H)、7.58 (d, 1H)、  
7.68 (dd, 1H)。

#### 実施例 3

[[4-[[[トランス-4-(グアニジノメチル)シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-0-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

実施例 1 の化合物 70 mg (0.13 mmol) を濃アンモニア水 0.1 ml に溶解し、メチルイソチオ尿素硫酸塩 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、結晶を濾過した後、乾燥して標記化合物 39 mg (収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.05~1.20 (m, 2H)、1.42~1.65 (m, 3H)、1.88~2.00 (m, 4H)、2.35~2.42 (m, 1H)、3.08 (d, 2H)、4.67 (s, 2H)、4.71 (s, 2H)、4.73 (s, 2H)、7.02 (d, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.73 (d, 1H)。

FDM S (m/z): 465 ( $M^+ + 1$ )。

#### 実施例 4

2-(4-アミノメチルシクロヘキシル)-5-(3,4-ジカルボキシメトキシ)フェニルオキサゾール

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色結晶として ジメチル  $[[4-[[[トランス-4-[(p-アミジノベンゾイル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]$  ジオキシジアセテート 92 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00~1.10 (m, 2H)、1.47~1.55 (m, 3H)、1.86 (m, 2H)、1.97~2.03 (m, 5H)、3.13 (t, 2H)、3.81 (s, 6H)、4.68 (d, 2H)、4.79 (s, 2H)、4.81 (s, 2H)、5.51 (bs, 1H)、6.56 (bs, 1H)、6.87 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.62 (dd, 1H)。

c) 前記 b) の化合物 92 mg (0.19 mmol) をメタノール 2 ml に懸濁させ、1 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え、氷冷下~室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を HP-20 で精製後、凍結乾燥して標記化合物 44 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.00~1.10 (m, 2H)、1.38~1.50 (m, 3H)、1.80~1.85 (m, 2H)、1.90~1.95 (m, 2H)、2.00 (s, 3H)、2.30~2.45 (m, 1H)、3.06 (d, 2H)、4.62 (s, 2H)、4.70 (s, 2H)、6.97 (d, 1H)、

7.41 (s, 1H)、7.70 (d, 1H)。

#### 実施例 6

$[[4-[[[トランス-4-[(p-アミジノベンゾイル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]$  ジ酢酸

#### ・ニナトリウム塩

a) 実施例 5 a) の化合物 470 mg (0.83 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.23 ml と、4-シアノベンゾイルクロライド 138 mg とを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄して ジメチル  $[[4-[[トランス-4-[(p-シアノベンゾイル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]$  ジアセテート 300 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05~1.15 (m, 2H)、1.50~1.62 (m, 3H)、1.88~2.05 (m, 4H)、2.15~2.22 (m, 1H)、3.34~3.37 (m, 2H)、3.81 (s, 6H)、4.67 (d, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.81 (s, 2H)、

6. 24 (b s, 1 H)、6. 55 (b s, 1 H)、  
6. 87 (d, 1 H)、7. 51 (s, 1 H)、  
7. 60 (d, 1 H)、7. 74 (d, 2 H)、  
7. 87 (d, 2 H)。

b) 前記 a) の化合物 350 mg (0. 6 mmol) をピリジン 15 ml、トリエチルアミン 1 ml に溶解し、氷冷下で硫酸水素ガスを 30 分間吹き込んだ後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム液、次いで 1 M 硫酸水素カリウム液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、黄色泡状物質としてジメチル [[4- [[トランス-4- ((p-チオカルバモイルベンゾイル) アミノ) メチル] シクロヘキシル] カルボニル] アセチル] -オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 288 mg (収率 78%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 05~1. 15 (m, 2 H)、1. 48~1. 70 (m, 3 H)、1. 86~2. 01 (m, 4 H)、2. 18~2. 25 (m, 1 H)、3. 34 (t, 2 H)、3. 81 (s, 6 H)、4. 66 (d, 2 H)、4. 79 (s, 2 H)、6. 54 (m, 1 H)、6. 64 (m, 1 H)、6. 87 (d, 1 H)、7. 52 (d, 1 H)、

7. 61 (dd, 1 H)、7. 77 (d, 2 H)、  
7. 90 (d, 2 H)。

c) 前記 b) の化合物 288 mg (0. 47 mmol) をアセトン 15 ml に溶解し、ヨウ化メチル 3 ml を加え、1 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色結晶としてジメチル [[4- [[トランス-4- [[p- (1-メチルチオ-1-イミノ) メチル] ベンゾイル] アミノ) メチル] シクロヘキシル] カルボニル] アセチル] -オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 201 mg (収率 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 09~1. 20 (m, 2 H)、1. 50~1. 60 (m, 3 H)、1. 92~2. 03 (m, 4 H)、2. 45 (s, 3 H)、3. 35 (t, 2 H)、3. 81 (s, 6 H)、4. 67 (d, 2 H)、4. 79 (s, 2 H)、4. 82 (s, 2 H)、6. 35 (m, 1 H)、6. 60 (m, 1 H)、6. 87 (d, 1 H)、7. 51 (s, 1 H)、7. 61 (d, 1 H)、7. 82 (m, 4 H)。

d) 前記 c) の化合物 150 mg (0. 24 mmol) をメタノール 3 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 31 mg を加え、5. 5 時間還流した。析出した固

体を總取し、ジメチル　〔〔４－〔〔トランス－４－  
 〔（ｐ－アミジノベンゾイル）アミノメチル〕シクロヘ  
 キシル〕カルボニルアミノ〕アセチル〕－ｏ－フェニレ  
 ン〕ジオキシ〕ジアセテート　４４mg（収率３１％）  
 を得た。

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.05 \sim 1.14$$

(m, 2H)、1.49~1.68 (m, 3H)、

1.91~2.01 (m, 4H)、2.20~2.38

(m, 1H)、3.32 (d, 2H)、3.82 (s,

6H)、4.66 (s, 2H)、4.79 (s, 2H)、

4.82 (s, 2H)、6.87 (d, 1H)、

7.52 (d, 1H)、7.63 (dd, 2H)、

7.75 (d, 2H)、7.91 (d, 2H)。

e) 前記d)の化合物40mg(0.07mmol)をメタノール2mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム1mlを加え、氷冷下~室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をHP-20で精製した後、薄柱蒸馏して標記化合物22mgを得た。

$$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta: 1.10 \sim 1.20 (\text{m}, 2\text{H}), 1.47 \sim 1.52 (\text{m}, 2\text{H}), 1.69 (\text{m}, 1\text{H}), 1.92 \sim 2.00 (\text{m}, 4\text{H}), 2.40 (\text{m}, 1\text{H}), 3.32 (\text{d}, 2\text{H}), 4.64 (\text{s}, 2\text{H}), 4.68 (\text{s}, 2\text{H}), 4.72 (\text{s}, 2\text{H}), 7.00 (\text{d}, 1\text{H}),$$

7. 43 (s, 1H)、7. 72 (d, 1H)、  
7. 88~7. 94 (m, 4H)。

## 实施例 7

【 4 - 【 2 - 【 トランス - 4 - (アミノメチル) -  
 シクロヘキシル】カルボニルアミノ】エチル】 - o - p  
 ニレン】ジオキシジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 1c) ~ e) の方法に従って、実施例 1a) の化合物 130 mg、ジエチル [4-(2-アミノエチル)-オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 220 mg から無色結晶として標記化合物を合成した。

$$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta: 1.00 \sim 1.08$$

(m, 2H)、1.42~1.65(m, 3H)、  
1.80~1.88(m, 4H)、2.07~2.15  
(m, 1H)、2.71(t, 2H)、2.77(d,  
2H)、3.31(m, 2H)、3.36(t, 2H)、  
4.68(s, 2H)、4.71(s, 2H)、  
6.78(dd, 1H)、6.85(d, 1H)、  
6.90(d, 1H)。

## 实施例 8

[[4-[[[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル(N-メチル)アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

ウム ヘキサフルオロホスフェイト (BOP 試薬)

442 mg と、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンとをジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水で洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より標記化合物 285 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 ~ 1.15 (2H, m), 1.38 ~ 1.54 (28H, m), 1.54 ~ 1.75 (4H, m), 2.35 ~ 2.48 (2H, m), 2.58 ~ 2.75 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.98 ~ 4.29 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=8$  Hz)

$\text{SIMS}$  ( $m/z$ ): 649 ( $M^+ + 1$ )。

b) 前記 a) の化合物 250 mg をトリフルオロ酢酸 2 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後エーテルを加え、析出する結晶をろ取して、標記化合物 168 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.22 ~ 1.45 (2H, m), 1.48 ~ 1.68 (3H, m), 1.77 ~

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.12 (m, 3H), 1.45 ~ 1.70 (m, 3H), 1.81 (d, 1H), 1.96 (t, 3H), 2.72, 2.78 (2d, 2H), 2.94, 3.16 (2s, 3H), 4.77, 4.79 (2s, 2H), 4.82, 5.01 (2s, 2H), 4.83, 4.84 (2s, 2H), 7.02, 7.04 (t, 1H), 7.56, 7.60 (2d, 1H), 7.68, 7.72 (2dd, 1H)。

$\text{SIMS}$  ( $m/z$ ): 437 ( $M^+ + 1$ )。

#### 実施例 9

[[4-[N-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオニル]-N-メチルアミノ]アセチル]-o-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ-tert-ブチル [[4-[N-[3-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル]-N-メチルアミノ]アセチル]-o-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

3-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸 257 mg、ジ-tert-ブチル [[4-(N-メチルアミノ)アセチル]-o-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート塩酸塩 446 mg と、N-メチルモルホリン 101 mg と、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ

2. 02 (2H, m), 2. 40 ~ 2. 60 (2H, m), 2. 85 ~ 3. 02 (2H, m), 2. 96, 3. 13 (3H, s), 3. 29 ~ 3. 45 (2H, m), 4. 82 ~ 5. 06 (6H, m), 7. 02 ~ 7. 08 (1H, m), 7. 45 ~ 7. 48 (1H, m), 7. 66 ~ 7. 75 (1H, m)  
SIMS (m/z): 437 (M<sup>+</sup> + 1)。

# 実施例 10

[[4-[[N-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジーティーブチル [[4-[[N-[3-(1-トープチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

前記実施例 9a) の合成方法に従い、3-(1-トープチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸 423 mg と、ジーティーブチル [[4-(アミノアセチル)-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート 650 mg と、N-メチルモルホリン 167 mg と、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (BOP 試薬) 730 mg と、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンとをジメチルホルムアミド 10 ml に溶解

した後、同様に処理して、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より標記化合物 485 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 05 ~ 1. 18 (2H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 48 (9H, s), 1. 50 (9H, s), 1. 58 ~ 1. 70 (5H, m), 2. 30 ~ 2. 37 (2H, m), 2. 62 ~ 2. 72 (2H, m), 4. 02 ~ 4. 17 (2H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 69 (4H, s), 6. 53 (1H, br s), 6. 83 (1H, d, J = 9 Hz), 7. 48 (1H, s), 7. 60 (1H, d, J = 9 Hz)

FDMS (m/z): 634 (M<sup>+</sup>)。

b) 前記実施例 9b) の合成方法に従い、前記 a) の化合物 480 mg をトリフルオロ酢酸 5 ml に溶解した後、同様に処理して標記化合物 380 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 32 ~ 1. 44 (2H, m), 1. 53 ~ 1. 67 (3H, m), 1. 88 ~ 1. 98 (2H, m), 2. 34 ~ 2. 45 (2H, m), 2. 90 ~ 3. 02 (2H, m), 3. 34 ~ 3. 47 (2H, m), 4. 65 (2H, s), 4. 84 (2H, s), 4. 88 (2H, s), 7. 04 (1H, d, J = 9 Hz), 7. 45 (1H, s), 7. 66 (1H, d, J = 9 Hz)

SIMS (m/z): 423 (M<sup>+</sup> + 1)。

# 実施例 11

[[4-[(ピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (2H, m),  
1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s),  
1.50 (9H, s), 1.70 (2H, m),  
2.00 (1H, m), 2.25 (2H, m),  
2.72 (2H, m), 4.09 (2H, bs),  
4.66 (2H, s), 4.69 (2H, s),  
4.70 (2H, s), 6.56 (1H, bs),  
6.83 (1H, d), 7.47 (1H, d),  
7.59 (1H, dd)

FDM S (m/z): 620 (M<sup>+</sup>)

b) [[4-[(ピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]

ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.50 (2H, m),  
1.95 ~ 2.15 (3H, m), 2.39 (2H,

m), 3.05 (2H, m), 3.45 (2H, d),  
4.70 (2H, s), 4.83 (2H, s),  
4.86 (2H, s), 7.06 (1H, d),  
7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d)

# 実施例 12

[[4-[(ピペリジン-4-イル)ブチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[4-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)ブチル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (2H, m),  
1.28 (2H, s), 1.45 (9H, s),  
1.48 (9H, s), 1.50 (2H, s),  
1.60 ~ 1.72 (5H, m), 2.30 (2H, m),  
2.67 (2H, m), 4.07 (1H, bs),  
4.66 (2H, s), 4.69 (2H, s),  
4.70 (2H, s), 6.54 (1H, bs),  
6.83 (1H, d), 7.58 (1H, d),  
7.60 (1H, d)

FDM S (m/z): 649 (M<sup>+</sup> + 1)

b) [[4-[(ピペリジン-4-イル)

ブチル]]アミノ]]アセチル]]-o-フェニレン]]ジ  
 キシ]]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 25~1. 40 (4H, m), 1. 52~1. 68 (3H, m), 1. 93 (2H, d), 2. 38 (2H, m), 2. 96 (2H, t), 3. 40 (2H, d), 4. 66 (2H, s), 4. 85 (2H, s), 4. 89 (2H, s), 7. 06 (1H, d), 7. 48 (1H, d), 7. 70 (1H, dd)

### 実施例 13

[[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチ  
 エノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]  
 アミノ]]アセチル]]-o-フェニレン]]ジ酢

酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[[(5-tert-ブ  
 チルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイド  
 ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニ  
 ル]]アミノ]]アセチル]]-o-フェニレン]]ジオキシ]

ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 48~1. 58 (27H, m), 2. 87 (2H, brs), 3. 73 (2H, brs), 4. 49 (2H, s), 4. 67 (2H, s), 4. 70 (2H, s), 4. 84 (2H,

d), 6. 85 (1H, d), 7. 08 (1H, brs), 7. 33 (1H, s), 7. 50 (1H, d), 7. 63 (1H, q)

b) [[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボ  
 ニル]]アミノ]]アセチル]]-o-フェニレン]]ジオキシ]

ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3. 08 (2H, m), 3. 37~3. 61 (2H, m), 4. 24 (2H, s), 4. 70 (2H, m), 4. 79 (2H, s), 4. 85 (2H, s), 7. 02 (1H, d), 7. 42 (1H, d), 7. 60 (1H, s), 7. 70 (1H, q), 8. 82 (1H, brs), 9. 09 (1H, brs)

### 実施例 14

[[4-[[[(ピリジン-4-イル)カルボニル]  
 アミノ]]アセチル]]-o-フェニレン]]ジオキシ]

酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[[(1-tert-ブチ  
 ルオキシカルボニルピリジン-4-イル)カルボニル  
 アミノ]]アセチル]]-o-フェニレン]]ジオキシ]

ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 48 (27H,

m)、1. 72 (2H, m)、1. 87 (2H, d)、  
2. 38 (1H, m)、2. 77 (2H, m)、  
4. 18 (2H, m)、4. 66 (2H, s)、  
4. 67 (2H, s)、4. 69 (2H, s)、  
6. 60 (1H, bs)、6. 83 (1H, d)、  
7. 47 (1H, d)、7. 58 (1H, dd)  
FDMS (m/z): 606 (M<sup>+</sup>)

b) [[4-[(ピペリジン-4-イル)カルボ  
ニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシシ

# ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 91 (2H, m)、  
2. 15 (2H, m)、2. 80 (1H, m)、  
3. 14 (2H, m)、3. 53 (2H, m)、  
4. 70 (2H, s)、4. 86 (2H, s)、  
4. 90 (2H, s)、7. 06 (1H, d)、  
7. 48 (1H, s)、7. 69 (1H, d)、  
FDMS (m/z): 395 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 15

[[4-(2-[3-(ピペリジン-4-イル)プロ  
ピオニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシシ

# ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

下記の工程b)を更に行った以外は、実施例9と同様  
にして標記化合物を合成した。

a) ジエチル [[4-[2-[3-(1-tert-

チロキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオ  
ニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシシ]ジ  
アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 15 (2H, m)、  
1. 28 (6H, m)、1. 45 (9H, s)、  
1. 56 ~ 1. 70 (3H, m)、2. 15 (2H,  
m)、2. 60 ~ 2. 78 (4H, m)、3. 46 (2  
H, m)、4. 07 (2H, bs)、4. 25 (4H,  
m)、4. 69 (2H, s)、4. 71 (2H, s)、  
5. 45 (1H, bs)、6. 74 ~ 6. 83 (3H,  
m)

b) [[4-[2-[3-(1-tert-ブチルオキシ  
カルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミ  
ノエチル]-o-フェニレン]ジオキシシ]ジ酢酸

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 05 (2H, m)、  
1. 44 (9H, s)、1. 58 (3H, m)、  
2. 15 (2H, m)、2. 60 ~ 2. 70 (4H,  
m)、3. 42 (4H, m)、3. 96 ~ 4. 30 (4  
H, m)、4. 67 (2H, s)、4. 68 (2H,  
s)、6. 68 ~ 6. 80 (3H, m)

上記工程a)で得た化合物150mgをエタノール中  
1N 水酸化ナトリウム 1. 3mlで加水分解して、  
標記化合物121mgを得た。

c) [[4-[2-[3-(ピペリジン-4-イル)

プロピオニル] アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシル] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 25 ~ 1. 40 (3H, m), 1. 49 (2H, m), 1. 82 (2H, m), 2. 17 (2H, m), 2. 74 (2H, m), 2. 88 (2H, m), 3. 42 (2H, m), 4. 69 (2H, s), 4. 72 (2H, s), 6. 83 ~ 6. 90 (3H, m)

#### 実施例 16

[[4 - [2 - [(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシル] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 15 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジエチル [[4 - [2 - [(5-tert-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシル] ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 25 ~ 1. 30 (6H, m), 1. 48 (9H, s), 2. 79 ~ 2. 82 (4H, m), 3. 58 (2H, q), 3. 70 (2H, m), 4. 18 ~ 4. 27 (4H, m), 4. 42 (2H, s), 4. 68 (4H, d),

6. 75 ~ 6. 83 (3H, m), 7. 17 (1H, s)  
b) [[4 - [2 - [(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシル]

ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2. 73 (2H, m), 3. 04 (2H, brs), 3. 36 ~ 3. 39 (4H, m), 4. 14 (2H, brs), 4. 40 (2H, brs), 4. 47 (2H, brs), 6. 75 ~ 6. 83 (3H, m), 7. 54 (1H, s), 8. 59 (1H, brs)

#### 実施例 17

[[4 - [(1-アミジノピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]アセチル] - o - フェニレン] ジオキシル] ジ酢酸

実施例 14 の化合物 50 mg を濃アンモニア水に溶解し、メチルイソチオ尿素硫酸塩 16 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、室温でしばらく攪拌した後、減圧ろ過し、淡黄色粉末として標記化合物 24 mg (収率 55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 68 (2H, m), 1. 96 (2H, m), 2. 75 (1H, m), 3. 19 (2H, m), 3. 87 (2H, m), 4. 61 (2H, s), 4. 65 (2H, s),

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

4. 68 (2H, s)、6. 95 (1H, d)、  
 7. 37 (1H, s)、7. 67 (1H, d)、  
 F D M S (m/z) : 437 ( $M^+ + 1$ )

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

参考例 1

5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン

酸

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (7. 6 g) を DMF (75 ml) に溶かし、ジ-tert-ブチルジカルボネート (9. 6 ml) を加え、これにトリエチルアミン (5. 8 ml) を滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応液に水を加え、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にn-ヘキサンと少量のエーテルを加え、生じた結晶をろ過し、標記化合物を9. 36 g (80%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 49 (9H, s)、  
 2. 90 (2H, brs)、3. 74 (2H, brs)、  
 4. 51 (2H, brs)、7. 56 (1H, s)  
 S I M S (m/z) : 284 ( $M^+ + 1$ )

参考例 2

5-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸

参考例1の化合物 (300 mg) を THF (5 ml) に溶かし、-78℃に冷却した。これにn-ブチルリチ

## 参考例 4

5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸

## 酸

a) 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン塩酸塩(5.2 g)をDMF(60 ml)に溶かし、ジ-tert-ブチルジカーボネート(7.11 g)、トリエチルアミン(6.58 g)及び触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温下1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(300 ml)を加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル(2:1)溶出部より、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジンを4.67 g(88%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.70 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 4.62 (2H, brs), 6.79 (1H, d, J = 5 Hz), 7.13 (1H, J = 5 Hz)  
FDMS (m/z): 239 ( $\text{M}^+$ )

b) 前記a)の化合物(358 mg)をTHF(5 ml)に溶かし、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.5 Mヘキサン溶液、0.96 ml)を加え、

ウム(15%ヘキサン溶液、1.5 ml)を加え、-78℃で1時間攪拌した。これにヨウ化メチル(0.16 ml)を加え、室温に戻しながら1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、1 N塩酸で酸性にした。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール(20:1)溶出部より、標記化合物を153 mg(49%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.85 (2H, brs), 3.72 (2H, brs), 4.38 (2H, brs)  
SIMS (m/z): 298 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 参考例 3

5-tert-ブトキシカルボニル-3-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸

ヨウ化メチルに代えベンジルブロマイドを用いた以外は参考例2と同様の方法により、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.84 (2H, brs), 3.66 (2H, brs), 4.23 (2H, brs), 4.35 (2H, s), 7.15~7.25 (5H, m)  
FDMS (m/z): 374 ( $\text{M}^+ + 1$ )

20 分間攪拌した。反応液に、二酸化炭素を30 分間吹き込んだ後、-78℃で水を加えた。室温に昇温し、酢酸エチル(500 ml)を加え、5 N 水酸化ナトリウムで抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、濃塩酸でpH を4 に調整した。酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標記化合物335 mg (75%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.72 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 4.66 (2H, brs), 7.56 (1H, s)  
 $\text{FDM S (m/z): 283 (M}^+)$

#### 参考例 5

5-tert-ブトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-c]アゼピン-2-カルボン酸

参考例 1 と同様の方法によって合成した。

$\text{EIMS (m/z): 297 (M}^+)$

#### 参考例 6

6-tert-ブトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2, 3-d]アゼピン-2-カルボン酸

参考例 1 と同様の方法によって合成した。

#### 参考例 7

5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン

a) 参考例 1 の化合物(3.0 g)をTHF(20 ml)に溶かし、ボラン-メチルスルフィドコンプレックス(1.1 ml)を加え、室温にて16 時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3)溶出部より、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-e]ピリジンを1.85 g (64.9%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.82 (1H, t, J=6.1 Hz), 2.81 (2H, brs), 3.71 (2H, brs), 4.43 (2H, brs), 4.75 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.70 (1H, s)

b) 上記 a) の化合物(1.2 g)をジクロロメタン(20 ml)に溶かし、ピリジニウムクロクロマト(1.1 g)を加え、室温下4 時間攪拌した。反応液をフロリジルを用いてろ過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3)溶出部より標記化合物を1.07 g (89.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 50 (9H, s),  
 2. 92 (2H, brs), 3. 74 (2H, brs),  
 4. 53 (2H, s), 7. 48 (1H, s),  
 9. 83 (1H, s)

## 参考例 8

2-アミノアセチル-5-tert-ブチシカルボニル-  
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピ  
 リジン

a) 参考例 7 の化合物 (255 mg) を THF  
 (10 ml) に溶かし、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、メチルマ  
 ネシウムプロマイド (1. 02 M THF 溶液、1. 0  
 ml) を加えた。 $-78^\circ\text{C}$  で 30 分、 $-40^\circ\text{C}$  で 10 分  
 間反応を行った。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。  
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した  
 後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサゲン=1:4) に  
 て精製し、5-tert-ブチシカルボニル-2-(1-ヒ  
 ドロキシ)エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[3,  
 2-c]ピリジンを 203 mg (75%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 48 (9H, s),  
 1. 57 (3H, d,  $J=6. 4\text{ Hz}$ ), 1. 98 (1  
 H, brs), 2. 80 (2H, brs), 3. 71  
 (2H, brs), 4. 43 (2H, s), 5. 04  
 (1H, q,  $J=6. 4\text{ Hz}$ ), 6. 67 (1H, s)

FDM S (m/z): 283 ( $\text{M}^+$ )

b) 上記 a) の化合物 (847 mg) をジクロロメ  
 タン (30 ml) に溶かし、モレキュラーシーブス 4 A  
 (3 g) を加えた後、氷冷下にピリジニウム クロロク  
 ロレート (966 mg) を加え、40 分間攪拌した。フ  
 ロリジルを用い反応液をろ過し、濾液を濃縮して 2-ア  
 セチル-5-tert-ブチシカルボニル-4, 5, 6, 7  
 -テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンを 772  
 mg (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 49 (9H, s),  
 2. 51 (3H, s), 2. 88 (2H, brs),  
 3. 73 (2H, brs), 4. 50 (2H, s),  
 7. 39 (1H, s)

c) 上記 b) の化合物 (342 mg) をジクロロメ  
 タン (6 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0. 42  
 ml) を加え、 $-35^\circ\text{C}$  に冷却した。これにトリメチル  
 シリル トリフルオロメタンスルホネート (0. 31  
 ml) を加え、25 分間攪拌した。次に N-プロモサク  
 シンイミド (227 mg) を加え、 $-35^\circ\text{C}$  で更に 10  
 分間攪拌した。エーテルで希釈後、水、飽和重曹水及び  
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
 溶媒を留去し、残留物を DMF (12 ml) に溶かし、  
 アジ化ナトリウム (87 mg) を加え室温で 1 時間攪拌  
 した。酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水

で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:10）にて精製し、2-アジドアセチル-5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンを188mg（48%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.90 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.39 (2H, s), 4.51 (2H, s), 7.39 (1H, s)

$\text{FDM S (m/z)}$ : 322 ( $\text{M}^+$ )

d) 上記c)の化合物(188mg)をエタノール(10ml)に溶かし、1N塩酸(0.7ml)と10%パラジウム炭素(62mg)を加え、常温、常圧下に70分間接触還元を行った。セラライトを用い触媒を濾去し、濾液を濃縮して標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.98 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, brs), 4.58 (2H, brs), 4.60 (2H, s), 7.75 (1H, s)

#### 参考例 9

ジ-tert-ブチル [[4-(アミノアセチル)-oxazolin] ジオキシ] ジアセテート

a) プロモ酢酸tert-ブチル(41.4ml)と炭酸

カリウム(39g)をアセトン(500ml)に懸濁し、これに4-クロロアセチルカテコール(25g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1）にて精製し、ジ-tert-ブチル [[4-(クロロアセチル)-oxazolin] ジオキシ] ジアセテートとジ-tert-ブチル [[4-(プロモアセチル)-oxazolin] ジオキシ] ジアセテートの混合物29.1gを得た。

この混合物(15.25g)をDMF(300ml)に溶かし、アジ化ナトリウム(2.4g)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2）にて精製し、ジ-tert-ブチル [[4-(アジドアセチル)-oxazolin] ジオキシ] ジアセテートを11.2g(38%)得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.49 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.26~7.49 (2H, m)  $\text{EIMS (m/z)}$ : 421 ( $\text{M}^+$ )

b) 上記a)の化合物(10g)をメタノール

(200 ml) に溶かし、1 N 塩酸 (30 ml) と 10 % パラジウム - 炭素 (500 mg) を加え、室温、常圧下で 4 時間接触還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮し、水に溶かし、凍結乾燥を行い、標記化合物を塩酸塩として 10.2 g (99.6 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.47 (18H, s), 4.63 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 ~ 7.72 (2H, m)

#### 参考例 10

3, 4 - (ジ-tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ)

#### 安息香酸

a) 3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸 (1.13 g) をベンゼン (50 ml) に溶かし、ベンジルアルコール (3.8 ml) と p-tert-ブスルホン酸 (139 mg) とを加え、モレキュラーシーブス 4A 存在下に 2 日間加熱還流した。更にベンジルアルコール (1.5 ml) を加え、一晩加熱還流した。放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1 N 水酸化ナトリウムで抽出し、水層を塩酸性として酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグ

ラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1) にて精製し、3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸ベンジルを 953 mg (53 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.26 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 ~ 7.60 (7H, m), 9.38 (1H, s), 9.81 (1H, s)

EIMS (m/z): 378 ( $\text{M}^+$ )

b) 上記 a) の化合物 (860 mg) を DMF (12 ml) に溶かし、氷冷下炭酸カリウム (1.02 g) とプロモ酢酸 tert-ブチル (1.14 ml) とを加え、室温下 2.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:10) にて精製し、3, 4 - (ジ-tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ) 安息香酸ベンジルを 1.56 g (94 %) 得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.47 (9H, s), 4.63 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 ~ 7.45 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz)  
EIMS (m/z): 472 ( $\text{M}^+$ )

c) 上記 b) の化合物 (562 mg) をエタノール (20 ml) に溶かし、10% パラジウム-炭素 (119 mg) を加え、室温、常圧下 40 分間接触還元を行った。セライトを用いて触媒を濾去し、濾液を濃縮して標記化合物を 472 mg (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz)  
EIMS (m/z): 382 ( $\text{M}^+$ )

#### 参考例 11

ジ-tert-ブチル [[4-(N-メチルアミノ)]アセチル-6-フェニレン] ジオキシ]

a) アドレナロン塩酸塩 (21.8 g) を DMF (200 ml) に溶かし、これに氷冷下クロロギ酸ベンジル (20 ml) とピリジン (22 ml) とを加え、室温で 1 時間攪拌した。更に氷冷下クロロギ酸ベンジル (10 ml) とピリジン (11 ml) とを加え、室温で 2 日間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (200 ml) に溶かし、氷冷下 1N 水酸化ナトリウム (300 ml) と 5N 水酸化ナトリウム (20 ml) とを加え、室温で 1 時間攪拌した。メタノールを濾去し、残渣物をエーテルで洗浄した後、水を加え、氷冷下 5N

塩酸で pH を 2.5 とした。生じた沈澱を濾取し、水、エーテルで洗浄した後、乾燥して、N-ベンジルオキシカルボニルアドレナロンを 17.9 g (56.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.90 and 3.96 (3H, s が 2 組), 4.65 and 4.69 (2H, s が 2 組), 5.02 and 5.10, s が 2 組, 6.81 (1H, brs), 7.16~7.45 (7H, m)

EIMS (m/z): 315 ( $\text{M}^+$ )

b) 上記 a) の化合物 (1.23 g) を DMF (15 ml) に溶かし、プロモ酢酸 tert-ブチル (1.3 ml) と炭酸カリウム (2.2 g) とを加え、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 7:1) にて精製して、ジ-tert-ブチル [[4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)]アセチル-6-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 2.08 g (98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.48 (9H, s), 3.00 and 3.01 (3H, s が 2 組), 4.64 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.10 and 5.18 (2H, s が 2 組),

6. 78 a n d 6. 81 (1 H, d が 2 組, J = 8. 6 H z)、7. 23 ~ 7. 41 (5 H, m)、7. 44 a n d 7. 48 (1 H, d が 2 組, J = 1. 9 H z)、7. 49 a n d 7. 57 (1 H, d d が 2 組, J = 1. 9, 8. 6 H z)

c) 上記 b) の化合物 (4 g) をメタノール (50 m l) に溶かし、1 N 塩酸 (7. 5 m l) と 5 % パラジウム-炭素 (400 m g) を加え、常温、常圧下 3 時間接触還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮した後、水を加え、凍結乾燥し、標記化合物を塩酸塩として

3. 3 g (100 %) 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 49 (18 H)、2. 80 (3 H, s)、4. 65 (2, m)、4. 75 (2 H, s)、4. 86 (2 H, s)、7. 04 (1 H, d, J = 8. 5 H z)、7. 58 (1 H, d, J = 2. 1 H z)、7. 69 (1 H, d d, J = 2. 1, 8. 5 H z)

#### 参考例 12

ジフェニルメチル 3-(4-アミノアセチル)フェニルプロピオネート

a) 3-(4-クロロアセチル)フェニルプロピオン酸 (3 g) をメタノールに溶かし、ジフェニルジアミン (2. 57 g) を加え、16 時間室温で攪拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマ

トグラフイー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 2) にて精製し、ジフェニルメチル 3-(4-クロロアセチル)フェニルプロピオネートを 4 g (76. 9 %) 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 77 (2 H, t, J = 7. 7 H z)、3. 04 (2 H, t, J = 7. 7 H z)、4. 65 (2 H, s)、6. 87 (1 H, s)、7. 24 ~ 7. 35 (12 H, m)、7. 81 (2 H, d, J = 8. 2 H z)

b) 上記 a) の化合物 (3. 55 g) を DMF (10 m l) に溶かし、アジ化ナトリウム (1. 17 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 3) にて精製し、ジフェニルメチル 3-(4-アジドアセチル)フェニルプロピオネートを 3. 3 g (83. 9 %) 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 28 (2 H, t, J = 7. 4 H z)、3. 05 (2 H, t, J = 7. 4 H z)、4. 51 (2 H, s)、6. 87 (1 H, s)、7. 25 ~ 7. 31 (12 H, m)、7. 77 (2 H, d, J = 8. 5 H z)

c) 上記 b) の化合物 (1 g) をメタノール (20 m l) に溶かし、1 N 塩酸 (3 m l) と 10 % パラジウム-炭素 (50 m g) を加え、室温、常圧下 3 時間接触

8. 16 g (85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s)、  
3.35~3.45 (1H, brs)、4.56 (2H, s)、  
4.70 (2H, s)、7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz)、  
7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.5 Hz)、  
8.25 (1H, d, J = 2.8 Hz)  
EIMS ( $m/z$ ): 239 ( $M^+$ )

b) 上記 a) の化合物 (10.5 g) をジクロロメタン (250 ml) に溶かし、氷冷下に二酸化マンガン (19 g) を加えた。室温下で攪拌を5時間行い、その間1~1.5時間毎に10 g の二酸化マンガンを加えた。セライトを用いて反応液をろ過し、濾液を濃縮して、5-( $t$ -ブトキシカルボニルメチル) オキシ-2-ホルミルピリジンを8.95 g (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s)、  
4.66 (2H, s)、4.70 (2H, s)、  
7.28 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz)、  
7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz)、8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz)、10.0 (1H, s)  
EIMS ( $m/z$ ): 237 ( $M^+$ )

c) 上記 b) の化合物 (6.2 g) を THF (200 ml) に溶かし、-40℃に冷却し、メチルマグネシウムプロマイド (1.02 M THF 溶液、27 ml) を滴下した。30分後に水を加え、酢酸エチルで

還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮した後、水に溶かし凍結乾燥を行って、標記化合物を塩酸塩として1 g (97.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.84 (2H, t, J = 7.4 Hz)、  
3.06 (2H, t, J = 7.4 Hz)、  
4.53 (2H, s)、6.80 (1H, s)、  
7.24~7.31 (10H, m)、  
7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz)、  
7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz)

### 参考例 13

#### 2-(2-アミノ-1-ヒドロキシ)エチル-5-

( $t$ -ブトキシカルボニルメチル) オキシピリジン

a) 5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン (5.0 g) の DMF (10 ml) 溶液を、水素化ナトリウム (60% 純度、1.6 g) の DMF (10 ml) 懸濁液に氷冷下滴下した。10分後に室温に昇温し、15分間攪拌した。これに、ブromo酢酸  $t$ -ブチル (6 ml) を氷冷下加え、氷冷下で10分間、室温で45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム: メタノール = 50:1) にて精製し、5-( $t$ -ブトキシカルボニルメチル) オキシ-2-ヒドロキシメチルピリジンを

タン (10 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.65 ml) を加え、氷冷下にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.4 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をエーテル抽出した。エーテルを留去し、残留物を THF (10 ml) に溶かし、氷冷下 N-プロモサクシンイミド (353 mg) を加え、30 分間攪拌した。エーテルで希釈した後、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物にヘキサンを加え、結晶を濾取し、2-プロモアセチル-5-(t-ブトキシカルボニルメチル) オキシピリジンを 451 mg (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 4.56 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.8 Hz) EIMS ( $m/z$ ): 329, 331 ( $M^+$ )

f) 上記 e) の化合物 (427 mg) の DMF

(10 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (95 mg) を加え、1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 30:1) にて精製

抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサノール = 1:1) にて精製し、5-(t-ブトキシカルボニルメチル) オキシ-2-(1-ヒドロキシ) エチルピリジンを 5.2 g (79%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.50 (9H, s), 3.91 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.56 (2H, s), 4.86 (1H, dq, J = 4.6, 6.5 Hz), 7.22 ~ 7.23 (2H, m), 8.22 (1H, t, J = 1.5 Hz)

EIMS ( $m/z$ ): 253 ( $M^+$ )

d) 上記 c) の化合物 (3.31 g) を上記 b) と同様に処理し、2-アセチル-5-(t-ブトキシカルボニルメチル) オキシピリジンを 3.33 g (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.68 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J = 3.1, 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 3.1 Hz) EIMS ( $m/z$ ): 251 ( $M^+$ )

e) 上記 d) の化合物 (468 mg) をジクロロエ

し、2-アジドアセチル-5-(1-ブトキシカルボニルメチル)オキシドリジンを2.97 mg (79%) 得た。

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.50(9\text{H}, \text{s}), 4.64(2\text{H}, \text{s}), 4.81(2\text{H}, \text{s}), 7.26(1\text{H}, \text{dd}, J=2.8, 8.6\text{Hz}), 8.08(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.31(1\text{H}, \text{d}, J=2.8\text{Hz})$$
$$\text{SIMS}(m/z): 293(M^+ + 1)$$

g) 上記 f) の化合物 (16 mg) をエタノール (4 ml) に溶かし、1 N 塩酸 (0.52 ml) と 10 % パラジウム - 炭素 (22 mg) とを加え、室温、常圧下で 1 時間接触還元を行った。セライトを用いて反応液をろ過し、濾液を濃縮して標記化合物を塩酸塩として 72 mg (100%) 得た。

$$^1\text{H-NMR} (D_2O) \delta: 1.52 (9\text{H}, s), \\ 3.31 (1\text{H}, dd, J=9.0, 13.1\text{Hz}), \\ 3.55 (1\text{H}, dd, J=3.3, 13.1\text{Hz}), \\ 4.94 (2\text{H}, s), 5.40 (1\text{H}, dd, J= \\ 3.3, 9.0\text{Hz}), 7.97 (1\text{H}, d, J= \\ 9.0\text{Hz}), 8.11 (1\text{H}, dd, J=2.8, \\ 9.0\text{Hz}), 8.50 (1\text{H}, d, J=2.8\text{Hz}) \\ \text{SIMS } (m/z): 269 (M^+ + 1)$$

### 参考例 14

エチル 4-(2-アミノエチル)フェニルセ

1

a) チラミン (5 g) を DMF (50 ml) に溶かし、トリエチルアミン (5 ml) とジ-tert-ブチルカーボネート (8.4 ml) とを加え、氷冷下～室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 3 : 1) にて精製し、N-tert-ブチルボニルチラミンを8.5 g (99%) 得た。

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta: 1.44 (9\text{H, s}), 2.70 (2\text{H, brs}), 3.32 (2\text{H, brs}), 6.79 (2\text{H, d, } J=8.5\text{ Hz}), 7.00 (2\text{H, d, } J=8.5\text{ Hz})$$

$$\text{FDM S (m/z)}: 237 (\text{M}^+)$$

b) 上記 a) の化合物 (2 g) を DMF (20 ml) に溶かし、プロモ酢酸エチル (0.98 ml) と炭酸カリウム (1.4 g) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1) にて精製し、エチル [4-(2-tert-

トキシカルポニルアミノ) エチル] フェノキシアセテートを 2.5 g (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、1.43 (9H, s)、2.73 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、3.33 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、4.28 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )、7.11 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

$\text{EIMS}$  ( $m/z$ ): 323 ( $M^+$ )

c) 上記 b) の化合物 (2g) をアニソール

(3.3 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を n-ヘキサンで洗浄した後、水に溶解し、凍結乾燥を行って、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ )、2.69 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、2.93 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、4.28 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ )、4.60 (2H, s)、6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )、7.11 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

#### 参考例 15

4-(アミノアセチル)フェノキシアセ

テート

a) p-アセチルフェノール (10g) を DMF (50 ml) に溶かし、炭酸カリウム (12.2g) とプロモ酢酸 t-ブチル (16.2 ml) とを加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた結晶を n-ヘキサンで洗浄して、t-ブチル 4-アセチルフェノキシアセテートを 17.7 g (96%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s)、2.56 (3H, s)、4.58 (2H, s)、6.93 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ )、7.94 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ )

$\text{EIMS}$  ( $m/z$ ): 250 ( $M^+$ )

b) 上記 a) の化合物 (500 mg) を 1,2-ジクロロエタン (5 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.68 ml) を加え、更に氷冷下トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.44 ml) を加えた。室温で 1 時間攪拌し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.1 ml) を追加し、更に 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をエーテルでデカンテーションして抽出した。エーテルを留去し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下に n-プロモサクシニミド (374 mg) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水、

飽和重曹水、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、*t*-ブチル 4-アプロモアセチルフェニルエノキシエセテートを650mg (95%) 得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s)、4.40 (2H, s)、4.60 (2H, s)、6.95 (2H, d, J=9.0 Hz)、7.97 (2H, d, J=9.0 Hz)  
EIMS (m/z): 330 (M<sup>+</sup>)

c) 上記b)の化合物 (660mg) をDMF (6ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (156mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、*t*-ブチル 4-アジドアセチルフェノキシエセテートを537mg (92%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s)、4.51 (2H, s)、4.59 (2H, s)、6.95 (2H, d, J=8.9 Hz)、7.89 (2H, d, J=8.9 Hz)

d) 上記c)の化合物 (537mg) をエタノール (8ml) に溶かし、1N塩酸 (2.2ml) と10%パラジウム-炭素 (50mg) とを加え、室温、常圧下で1.5時間接触還元を行った。反応液をセライトを用

いてろ過後、濾液を濃縮した。残留物を水にとかし、エーテルで洗浄し、凍結乾燥を行って標記化合物を塩酸塩として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.48 (9H, s)、4.52 (2H, s)、4.72 (2H, s)、7.05 (2H, d, J=8.9 Hz)、8.01 (2H, d, J=8.9 Hz)  
FDMS (m/z): 265 (M<sup>+</sup>)

# 参考例 16

*t*-ブチル [[5-(アミノアセチル)-*m*-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 15 と同様の方法により、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノンから合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.51 (18H, s)、4.56 (2H, s)、4.59 (2H, s)、4.68 (2H, s)、6.62 (1H, s)、6.84 (2H, s)  
EIMS (m/z): 395 (M<sup>+</sup>)

# 参考例 17

*t*-ブチル 3-(アミノアセチル) フェノキシエテート

参考例 15 と同様の方法により、*m*-アセチルフェノールから合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.49 (9H, s)、

4. 57 (2H, s)、4. 68 (2H, s)、  
7. 27 (1H, m)、7. 48~7. 54 (2H, m)、7. 65 (1H, m)

### 参考例 18

ジ-tert-ブチル [[4-(アミノアセチル)-m-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 15 と同様の方法により、2', 4'-ジヒドロキシアセトフェノンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 57 (9H, s)、  
1. 59 (9H, s)、4. 63 (2H, s)、  
4. 78 (2H, s)、4. 88 (2H, s)、  
6. 69 (1H, s)、6. 75 (1H, d, J =  
8. 8 Hz)、8. 08 (1H, d, J = 8. 8 Hz)

### 参考例 19

tert-ブチル [[4-(アミノアセチル)-2-メトキシ] フェノキシアセテート

a) 4-クロロアセチルカテコール (2.5 g) を DMF (200 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (10. 5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をノーヘキサン: エーテル (5: 1) の溶液で洗浄し、4-アジドアセチルカテコールを 2.3. 2 g (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4. 59 (2H, s)、

6. 84 (1H, d, J = 8. 3 Hz)、7. 39 (2H, m)

EIMS ( $m/z$ ): 193 ( $M^+$ )

b) 上記 a) で得られた化合物 (1 g) をアセトン (10 ml) に溶かし、ブromo酢酸tert-ブチル (0. 76 ml) と炭酸カリウム (716 mg) とを加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50: 1) にて精製し、tert-ブチル 4-アジドアセチル-3-ヒドロキシフェノキシアセテートを 318 mg (20%) 得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 50 (9H, s)、  
4. 49 (2H, s)、4. 61 (2H, s)、  
6. 89 (1H, d, J = 8. 2 Hz)、7. 45 (1H, dd, J = 2. 1, 8. 2 Hz)、7. 49 (1H, d, J = 2. 1 Hz)

c) 上記 b) の化合物 (500 mg) をアセトン (5 ml) に溶かし、炭酸カリウム (340 mg) とヨウ化メチル (0. 5 ml) を加え、室温で 1 時間、更にヨウ化メチル (0. 5 ml) を加え、50°C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:

WO 94/21599

PCT/JF94/00437

酢酸エチル = 50 : 1) にて精製してブチル 4-アジドアセチル-3-メトキシフエノキシアセテートを 400 mg (76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 3.95 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz) EIMS ( $m/z$ ): 321 ( $M^+$ )

d) 参考例 15d) の方法に従い、標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.93 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz) EIMS ( $m/z$ ): 295 ( $M^+$ )

## 参考例 20

ジエチル [[4-(2-アミノエチル)-オ-フェレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 14 と同様の方法により、トリフルオロ酢酸塩として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, m), 2.90 (2H, m), 3.21 (2H, m),

WO 94/21599

PCT/JF94/00437

4.25 (4H, m), 4.63 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.79 (3H, m), 7.95 (2H, brs)

## 参考例 21

ジエチル [[4-(アミノアセチル)-オ-フェレン] ジオキシ] ジアセテート

a) 参考例 19a) で得られた化合物 (13g) のアセトン (100 ml) 溶液を、プロモ酢酸エチル (15.7 ml) 及び炭酸カリウム (19.5g) のアセトン (100 ml) 溶液に加え、室温で 12 時間攪拌した。不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた結晶を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥して、ジエチル [[4-(アジドアセチル)-オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 11.1g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t, J = 7 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz), 4.27 (2H, d, J = 7 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.49 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8 Hz), 7.51 (1H, s)

b) 前記 a) の化合物 (1g) をエタノール (45 ml) に溶かし、1N 塩酸 (4.9 ml) と 5% パラジウム-炭素 (90 ml) とを加え、室温、常圧下に接触還

元を 1 時間行った。セラライトを用いて触媒をろ去し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄後、乾燥して標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.3 (1 (6H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 4.28 (2H, q,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )

#### 実施例 18

$[[4 - [[(4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[3, 2-c]\text{ピリジン-2-イル}] \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] \text{-o-フェニレン}] \text{ジオキシ}] \text{ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩}$

a) 参考例 1 の化合物 (3.0 g) を DMF (20 ml) に溶かし、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェイト (7.0 g) と N-メチルモルホリン (2.3 ml) とを加え、室温にて 1 時間攪拌した。次に、参考例 9 の化合物 (4.6 g) を加え、1 晩室温にて攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーにて精製し、酢酸エチル：n-ヘキサン (1:1) 溶出部より、ジ-tert-ブチル [[4-[[[4-tert-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ][3, 2-c]ピリジン-2-イル)] カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート (3.56 g, 50.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48~1.58 (27H), 2.87 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.49 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.84 (2H, d,  $J = 4.1\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d, 8.7 Hz), 7.08 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.3\text{ Hz}$ )

b) 上記化合物 (3.56 g) にアニソール (5 ml) とトリフルオロ酢酸 (20 ml) とを加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標記化合物 (2.95 g, 97.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.08 (2H, m), 3.37~3.61 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.70 (2H, m), 4.79 (2H, s), 4.85 (2H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 7.

WO 94/21599

PCT/JF94/00437

60 (1H, s)、7.70 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz)、8.82 (1H, brs)、9.09 (1H, brs)

実施例 18 と同様の方法で実施例 19 ~ 38 の化合物を合成した。

#### 実施例 19

[[4-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 11 の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[(5-tert-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (27H)、2.83 (2H, brs)、3.31 (3H, brs)、3.71 (2H, brs)、4.46 (2H, brs)、4.68 (2H, s)、4.82 (2H, brs)、4.90 (2H, s)、6.82 ~ 7.50 (4H, m)

b) 標記化合物

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.07 (2H, brs)、3.33 (3H, brs)、3.45 (2H,

WO 94/21599

PCT/JF94/00437

brs)、4.22 (2H, brs)、4.78 (2H, s)、4.85 (2H, s)、4.95 (2H, brs)、7.01 ~ 7.66 (4H, m)

#### 実施例 20

3-[4-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]フェニル]プロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

#### 酢酸塩

参考例 1 および 12 の化合物より合成した。

a) ジフェニルメチル 3-[4-[[(5-tert-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]フェニル]プロピオネート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s)、2.79 (2H, t, J=7.5 Hz)、2.88 (2H, s)、3.06 (2H, t, J=7.5 Hz)、3.74 (2H, brs)、4.51 (2H, brs)、4.87 (2H, d, J=4.2 Hz)、6.87 (1H, s)、7.03 (1H, brs)、7.28 ~ 7.34 (10H, m)、7.87 (1H, d, J=8.3 Hz)

FDMMS (m/z): 638 (M<sup>+</sup>)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.65 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.20 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.97 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )  
 $\text{FDM S (m/z)}$ : 372 ( $\text{M}^+$ )

実施例 21

2-[1-ヒドロキシ-2-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]エチル]ピリジン-5-イルオキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 13 の化合物より合成した。

a) t-ブチル 2-[[2-[(5-tert-ブチルカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ピリジン-5-イルオキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.84 (2H, brs), 3.57 (1H, m), 3.60 (1H, ddd,  $J=2.8, 6.4, 13.8\text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, brs), 4.46 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.60~4.80 (1H, brs), 4.90 (1H

dd,  $J=2.8, 6.4\text{ Hz}$ ), 6.51 (1H, brt), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ )  
 $\text{EIMS (m/z)}$ : 533 ( $\text{M}^+$ )

## b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3.20 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.59 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.82 (1H, ABbq,  $J=5.1, 1.14, 4\text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.34 (1H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.8, 9.0\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ )

$\text{SIMS (m/z)}$ : 378 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例 22

4-[[[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセ

チル]フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 1.5 の化合物より合成した。

a) t-ブチル 4-[[[(5-tert-ブチルカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]フェノキシアセテート

ノ] アセチル] -m-フェニレン] ジオキシ] ジアセテ  
-ト

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 1.51 (18H), 2.87 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.50 (2H, brs), 4.55 (4H, s), 4.84 (2H, d, J=4.4 Hz), 6.76 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.14 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.33 (1H, s)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.20 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.32 (2H, s), 4.74 (4H, s), 4.80 (2H, s), 6.84 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.2 (2H, d, J=2.2 Hz), 7.54 (1H, s)

FDM S (m/z): 449 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例 24

3-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 17 の化合物より合成した。

a) t-ブチル 3-[[[(5-t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミ

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.87 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.50 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.85 (2H, d, J=3.9 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=8.2 Hz), EIMS (m/z): 530 ( $\text{M}^+$ )

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.21 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.32 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.5 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.0 Hz)

FDM S (m/z): 375 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例 23

[[[5-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-m-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 16 の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[[5-[[[(5-t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミ

c) ビリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]

フェノキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 50 (9H, s), 1. 51 (9H, s), 2. 88 (2H, s), 3. 74 (2H, s), 4. 50 (2H, s), 4. 59 (2H, s), 4. 89 (2H, d,  $J=4.4$  Hz), 6. 99 (1H, brs), 7. 20 (1H, dd,  $J=2.6, 8.1$  Hz), 7. 44 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7. 50 (1H, m), 7. 63 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3. 22 (2H, brs), 3. 58 (2H, brs), 4. 32 (2H, brs), 4. 75 (2H, s), 4. 84 (2H, s), 7. 25 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 48 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7. 56 (2H, m), 7. 68 (1H, d,  $J=7.4$  Hz)

FDM S (m/z): 375 ( $M^+ + 1$ )

実施例 25

[ [4- [ [ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ

ノ [3, 2-c] ビリジン-2-イル) カルボニル] ア

ミノ] アセチル] -m-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 18 の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [ [4- [ [ (5-tert-ブチル) カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ビリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -m-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 49 (9H, s), 1. 50 (9H, s), 2. 85 (2H, brs), 3. 72 (2H, brs), 4. 48 (2H, brs), 4. 55 (2H, s), 4. 67 (2H, s), 4. 87 (2H, d,  $J=4.6$  Hz), 6. 40 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 6. 52 (1H, dd,  $J=2.1, 8.9$  Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 99 (1H, d,  $J=8.9$  Hz)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3. 19 (2H, brs), 3. 57 (2H, brs), 4. 31 (2H, brs), 4. 76 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 6. 64 (2H, m), 7. 52 (1H, s), 7. 88 (1H, d,  $J=8.6$  Hz)

FDM S (m/z): 449 ( $M^+ + 1$ )

実施例 26

4- [ [ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3,

2-c] ビリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセ

チル] -2-メトキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢

# 酸塩

参考例 1 および 19 の化合物より合成した。

- a) t-ブチル - [[ (5-tert-ブチルキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) -ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル] -3-メトキシフェノキシアセテート
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 48 (9H, s)、1. 50 (9H, s)、2. 89 (2H, brs)、3. 74 (2H, brs)、3. 97 (3H, s)、4. 50 (2H, brs)、4. 68 (2H, s)、4. 86 (2H, d, J=4. 2Hz)、6. 81 (1H, d, J=8. 3Hz)、7. 04 (1H, brs)、7. 34 (1H, s)、7. 56 (1H, d, J=2. 0Hz)、7. 61 (1H, dd, J=2. 0, 8. 3Hz)
- FDMs (m/z): 560 ( $\text{M}^+$ )

## b) 標記化合物

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3. 20 (2H, t, J=5. 9Hz)、3. 57 (2H, t, J=5. 9Hz)、3. 92 (3H, s)、4. 31 (2H, brs)、4. 80 (2H, s)、4. 82 (2H, s)、6. 99 (1H, d, J=8. 5Hz)、7. 54 (1H, s)、7. 60 (1H, d, J=1. 8Hz)、7. 68 (1H, dd, J=1. 8, 8. 5Hz)
- FDMs (m/z): 405 ( $\text{M}^+ + 1$ )

# 実施例 27

[[4 - [[ (3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 2 および 9 の化合物より合成した。

- a) ジ-tert-ブチル [[4 - [[ (5-tert-ブチルキシカルボニル-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 48 (9H, s)、1. 50 (9H, s)、2. 42 (3H, s)、2. 84 (2H, brs)、3. 72 (2H, brs)、4. 38 (2H, brs)、4. 66 (3H, s)、4. 70 (2H, s)、4. 84 (2H, d, J=4. 2Hz)、6. 85 (1H, d, J=8. 3Hz)、6. 90 (1H, brs)、7. 51 (1H, d, J=2. 0Hz)、7. 63 (1H, dd, J=2. 0, 8. 3Hz)
- SIMS (m/z): 675 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## b) 標記化合物

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2. 32 (3H, s)、3. 04 (2H, brs)、3. 43 (2H, brs)、4. 14 (2H, s)、4. 67 (2H, d,

$J = 3.9 \text{ Hz}$ 、 $4.80 (2\text{H}, s)$ 、 $4.85 (2\text{H}, s)$ 、 $7.01 (1\text{H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$ 、 $7.43 (1\text{H}, d, J = 1.8 \text{ Hz})$ 、 $7.70 (1\text{H}, dd, J = 1.8, 8.5 \text{ Hz})$

$\text{SIMS } (m/z) : 463 (M^+ + 1)$

### 実施例 28

$[[4 - [[(3\text{-ベンジル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[3, 2-c] \text{ピリジン}-2\text{-イル}) \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] \text{-o-フェニレン}] \text{ジオキシ}] \text{ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩}$

参考例 3 および 9 の化合物より合成した。

a) ジ- $t$ -ブチル  $[[4 - [[(3\text{-ベンジル}-5\text{- $t$ -ブトキシカルボニル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[3, 2-c] \text{ピリジン}-2\text{-イル}) \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] \text{-o-フェニレン}] \text{ジオキシ}] \text{ジアセテート}$

$^1\text{H-NMR } (\text{CDCl}_3) \delta : 1.48 (9\text{H}, s)$ 、 $1.50 (9\text{H}, s)$ 、 $2.84 (2\text{H}, brs)$ 、 $3.83 (2\text{H}, brs)$ 、 $4.23 (2\text{H}, s)$ 、 $4.31 (2\text{H}, s)$ 、 $4.65 (2\text{H}, s)$ 、 $4.82 (2\text{H}, d, J = 4.4 \text{ Hz})$ 、 $6.84 (1\text{H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$ 、 $6.88 (1\text{H}, brs)$ 、 $7.17 \sim 7.26 (5\text{H}, m)$ 、 $7.49 (1\text{H}, d, J = 1.8 \text{ Hz})$ 、 $7.60 (1\text{H}, dd, J = 1.8, 8.$

$5 \text{ Hz})$

$\text{SIMS } (m/z) : 751 (M^+ + 1)$

### b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR } (\text{DMSO}-d_6) \delta : 3.01 (2\text{H}, brs)$ 、 $3.88 (2\text{H}, brs)$ 、 $4.25 (2\text{H}, brs)$ 、 $4.68 (2\text{H}, d, J = 5.4 \text{ Hz})$ 、 $4.73 (2\text{H}, s)$ 、 $4.76 (2\text{H}, s)$ 、 $4.80 (2\text{H}, s)$ 、 $7.00 (1\text{H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$ 、 $7.17 \sim 7.29 (5\text{H}, m)$ 、 $7.43 (1\text{H}, s)$ 、 $7.68 (1\text{H}, d, J = 8.5 \text{ Hz})$

$\text{SIMS } (m/z) : 539 (M^+ + 1)$

### 実施例 29

$[[4 - [[(4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[2, 3-c] \text{ピリジン}-2\text{-イル}) \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] \text{-o-フェニレン}] \text{ジオキシ}] \text{ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩}$

参考例 4 および 9 の化合物より合成した。なお、本化合物は実施例 13 と同一化合物である。

a) ジ- $t$ -ブチル  $[[4 - [[(5\text{- $t$ -ブトキシカルボニル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[3, 2-c] \text{ピリジン}-2\text{-イル}) \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] \text{-o-フェニレン}] \text{ジオキシ}] \text{ジアセテート}$

$^1\text{H-NMR } (\text{CDCl}_3) \delta : 1.48 (9\text{H}, s)$

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

、1. 49 (9H, s)、1. 50 (9H, s)、2. 72 (2H, brs)、3. 69 (2H, brs)、4. 64 (2H, brs)、4. 67 (2H, s)、4. 70 (2H, s)、4. 84 (2H, d, J = 4 Hz)、6. 85 (1H, d, J = 9 Hz)、6. 97 ~ 7. 02 (1H, m)、7. 33 (1H, s)、7. 51 (1H, d, J = 9 Hz)、7. 63 (1H, dd, J = 2. 9 Hz)

F D M S (m/z) : 660 (M<sup>+</sup>)

b) 標記化合物

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 2. 81 (2H, brs)、3. 23 (2H, brs)、4. 25 (2H, m)、6. 91 (1H, d, J = 8 Hz)、7. 40 (1H, s)、7. 58 (1H, s)、7. 62 (1H, d, J = 8 Hz)、8. 83 (1H, brs)、他に6H分が溶媒のピークと重なる。

F D M S (m/z) : 449 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 30

[[4-[[[(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-4H-チエノ[3, 2-c]アゼピン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例5および9の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[[(5-tert-ブト

キシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-4H-チエノ[3, 2-c]アゼピン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 37 ~ 1. 55 (27H)、1. 88 (2H, s)、2. 75 ~ 3. 10 (3H, m)、3. 64 ~ 3. 79 (2H, m)、4. 32 ~ 4. 43 (2H, m)、4. 67 (2H, s)、4. 69 (2H, s)、4. 78 ~ 4. 87 (2H, m)、6. 89 (1H, d, J = 8. 3 Hz)、7. 40 ~ 7. 50 (1H, m)、7. 53 (1H, d, J = 1. 9 Hz)、7. 65 ~ 7. 74 (1H, m)、7. 86 (1H, d, J = 8. 3 Hz)

E I M S (m/z) : 674 (M<sup>+</sup> - 1)

b) 標記化合物

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 1. 87 ~ 2. 02 (2H, m)、2. 95 ~ 3. 13 (2H, m)、3. 70 ~ 3. 76 (2H, m)、4. 24 (2H, s)、4. 51 ~ 4. 86 (6H, m)、6. 98 (1H, s)、7. 42 (1H, s)、7. 51 ~ 7. 76 (2H, m)、8. 75 (1H, brs)

F D M S (m/z) : 463 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 31

[[4-[[[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4

H-チエノ [2, 3-d] アゼピン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -オ-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 6 および 9 の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[[(5-tert-ブチル) カルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [2, 3-d] アゼピン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 47~1. 54 (27H), 2. 79~3. 06 (4H, m), 3. 49~3. 70 (4H, m), 4. 67 (2H, s), 4. 70 (6H, s), 4. 84 (2H, d,  $H=10.3$  Hz), 6. 85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 50 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7. 63 (1H, dd,  $J=1.9, 8.4$  Hz)  
 $\text{EIMS}$  ( $m/z$ ): 463 ( $M^+ - 1$ )

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2. 85~2. 39 (8H), 4. 57~4. 86 (6H, m), 6. 99 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 42 (1H, s), 7. 58 (1H, s), 7. 67 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8. 69 (1H, brs)  
 $\text{FDMS}$  ( $m/z$ ): 463 ( $M^+ + 1$ )

### 実施例 3 2

[[4-[[N-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] -オ-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 8 および 10 の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[N-(5-tert-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] -オ-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 48 (9H, s), 1. 49 (9H, s), 1. 50 (9H, s), 2. 92 (2H, brt), 3. 75 (2H, brt), 4. 53 (2H, s), 4. 66 (4H, s), 4. 80 (2H, d,  $H=3.9$  Hz), 6. 85 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7. 06 (1H, t,  $H=3.9$  Hz), 7. 43 (1H, s), 7. 56 (1H, s), 7. 42 (1H, dd,  $J=2.0, 7.8$  Hz)

$\text{FDMS}$  ( $m/z$ ): 661 ( $M^+ + 1$ )

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3. 10 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 3. 43 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 4. 23 (2H, s), 4. 60 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 4. 73 (2H, s), 4. 77

3. 54 (4 H, m)、4. 22 (4 H, m)、4. 2  
8 (4 H, s)、4. 70 (2 H, s)、4. 71 (2  
H, s)、6. 82 (1 H, dd, J=3. 6, 8. 3  
Hz)、6. 86 (1 H, d, J=3. 6 Hz)、6.  
88 (1 H, d, J=8. 3 Hz)、7. 38 (1 H,  
s)

### 実施例 3 4

ジエチル [[4-[[[4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボ  
ニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ  
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 21 の化合物より合成した。

a) ジエチル [[4-[[[2-[(5-tert-ブトキ  
シカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ  
[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミ  
ノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテ  
ート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 28 ~ 1. 32  
(6 H, m)、1. 49 (9 H, s)、2. 87 (2 H,  
brs)、3. 73 (2 H, brs)、4. 25 ~ 4.  
31 (4 H, m)、4. 49 (2 H, brs)、4. 7  
8 (2 H, s)、4. 81 (2 H, s)、4. 84 (2  
H, d, J=4 Hz)、6. 89 (1 H, d, J=8 H  
z)、6. 98 ~ 7. 03 (1 H, m)、7. 32 (1

(2 H, s)、6. 97 (1 H, d, J=8. 4 Hz)、  
7. 40 (1 H, d, H=1. 9 Hz)、7. 92 (1  
H, s)、8. 82 (1 H, t, H=5. 3 Hz)

### 実施例 3 3

ジエチル [[4-[[[2-[[[4, 5, 6, 7-テ  
トラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)  
カルボニル]アミノ]エチル]-o-フェニレン]ジオ  
キシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 20 の化合物より合成した。

a) ジエチル [[4-[[[2-[(5-tert-ブトキ  
シカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ  
[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミ  
ノ]エチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテ  
ート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 28 (6 H, m)  
、1. 48 (9 H, s)、2. 81 (4 H, m)、3.  
58 (2 H, m)、3. 70 (2 H, m)、4. 22  
(4 H, m)、4. 42 (2 H, s)、4. 67 (2 H,  
s)、4. 68 (2 H, s)、6. 75 ~ 7. 17 (4  
H, m)

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1. 27 (3 H, t,  
J=7. 0 Hz)、1. 28 (3 H, t, J=7. 0 H  
z)、2. 81 (2 H, m)、3. 17 (2 H, m)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

H, s), 7. 55 (1H, d, J = 2 Hz), 7. 6  
5 (1H, dd, J = 2. 8 Hz)

EIMS (m/z): 604 (M<sup>+</sup>)

b) 標記化合物

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 29 (6H, t, J = 7 Hz), 3. 20 (2H, t, J = 6 Hz), 3. 58 (2H, t, J = 6 Hz), 4. 25 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 26 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 79 (2H, s), 4. 82 (4H, s), 7. 05 (1H, d, J = 8 Hz), 7. 53 (1H, s), 7. 60 (1H, d, J = 2 Hz), 7. 74 (1H, dd, J = 2. 8 Hz)

実施例 35

[[4-[N-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸および参考例 9 の化合物より合成した。

a) ジ-tert-ブチル [[4-[N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 05~1. 18

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

(2H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 48 (9H, s), 1. 50 (9H, s), 1. 58~1. 70 (5H, m), 2. 30~2. 37 (2H, m), 2. 62~2. 72 (2H, m), 4. 02~4. 17 (2H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 69 (4H, s), 6. 53 (1H, brs), 6. 83 (1H, d, J = 9 Hz), 7. 48 (1H, s), 7. 60 (1H, d, J = 9 Hz)

FDM S (m/z): 634 (M<sup>+</sup>)

b) 標記化合物

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 32~1. 44 (2H, m), 1. 53~1. 67 (3H, m), 1. 88~1. 98 (2H, m), 2. 34~2. 45 (2H, m), 2. 90~3. 02 (2H, m), 3. 34~3. 47 (2H, m), 4. 65 (2H, s), 4. 84 (2H, s), 4. 88 (2H, s), 7. 04 (1H, d, J = 9 Hz), 7. 45 (1H, s), 7. 66 (1H, d, J = 9 Hz)

SIMS (m/z): 423 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 36

[[4-[N-[4-(ピペリジン-4-イル)ブチル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-

イル) 酪酸および参考例 9 の化合物より合成した。

a) ジ-*t*-ブチル [[4-[[[N-[[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)ブチル]アミノ]アセチル]-*o*-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (2H, m), 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.50 (9H, s), 1.60 ~ 1.72 (5H, m), 2.30 (2H, m), 2.67 (2H, m), 4.07 (1H, brs), 4.66 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.54 (1H, brs), 6.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=2.1, 8.5\text{ Hz}$ )  
 $\text{FDMS}$  ( $m/z$ ): 649 ( $M^+ + 1$ )

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.25 ~ 1.40 (4H, m), 1.52 ~ 1.68 (3H, m), 1.93 (2H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 2.38 (2H, m), 2.96 (2H, t,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 3.40 (2H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 4.66 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H,

d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$ )

実施例 37

[[4-[[[N-[[2-(ピペリジン-4-イル)アセチル]-*N*-メチルアミノ]アセチル]-*o*-フェニレン]ジオキシ]ジ酪酸・トリフルオロ酢酸塩

2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)酪酸および参考例 11 の化合物より合成した。  
 a) ジ-*t*-ブチル [[4-[[[N-[[2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチル]-*N*-メチルアミノ]アセチル]-*o*-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

$\text{FDMS}$  ( $m/z$ ): 634 ( $M^+$ )

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.48, 1.51 (2H, m), 1.92, 2.00 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.28, 2.54 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.96, 3.15 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.04, 7.12 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.45, 7.49 (1H, s), 7.67, 7.72 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

実施例 38

3-[4-[N-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオンル]アミノ]アセチル]フェニルプロピオン酸

・トリフルオロ酢酸塩

3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸および参考例12の化合物より合成した。

a) ジフェニルメチル 3-[4-[N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオンル]アミノ]アセチル]フェニルプロピオン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06~1.18 (2H, m), 1.15 (9H, s), 1.60~1.73 (4H, m), 2.34 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.61~2.73 (2H, m), 2.78 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.02~4.15 (1H, m), 4.71 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6.52~6.56 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.24~7.34 (12H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

SIMS ( $m/z$ ): 613 ( $M^+ + 1$ )

b) 標記化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.34~1.46 (2H, m), 1.60~1.70 (2H, m), 1.98 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 2.44 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.73~2.81 (2H, m), 2.9

3~3.08 (4H, m), 3.43 (2H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

SIMS ( $m/z$ ): 347 ( $M^+ + 1$ )

実施例39

4-[2-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロエノ][3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]7ミノ]エチル]フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例1および14の化合物より合成した。

a) エチル 4-[2-[[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロエノ][3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]エチル]フェノキシアセテート

実施例1a)の方法に従い合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.48 (9H, s), 2.84 (4H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, brs), 4.28 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.45 (2H, brs), 4.61 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.14 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

EIMS ( $m/z$ ): 488 ( $M^+$ )

b) a)の化合物 (250mg) をエタノールに溶か

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

し、1 N 水酸化ナトリウム (2.6 ml) を加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水を加え、1 N 塩酸で酸性にした。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して、4-[2-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]エチル]フェノキシ酢酸 (214 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.49 (\text{9H}, \text{s}), 2.92 (\text{4H}, \text{m}), 3.45 (\text{2H}, \text{brs}), 3.73 (\text{2H}, \text{m}), 4.53 (\text{2H}, \text{brs}), 4.68 (\text{2H}, \text{s}), 6.87 (\text{2H}, \text{brs}), 7.10 (\text{2H}, \text{brs}), 7.27 (\text{1H}, \text{s})$ 。

FDM S. (m/z): 461 ( $\text{M}^+ + 1$ )

c) 実施例 1b) の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta: 2.92 (\text{2H}, \text{t}, \text{J} = 7.2 \text{ Hz}), 3.26 (\text{2H}, \text{t}, \text{J} = 6.1 \text{ Hz}), 3.60 (\text{2H}, \text{t}, \text{J} = 7.2 \text{ Hz}), 3.64 (\text{2H}, \text{t}, \text{J} = 6.1 \text{ Hz}), 4.37 (\text{2H}, \text{s}), 4.70 (\text{2H}, \text{s}), 4.97 (\text{2H}, \text{s}), 6.95 (\text{2H}, \text{d}, \text{J} = 8.3 \text{ Hz}), 7.24 (\text{2H}, \text{d}, \text{J} = 8.3 \text{ Hz}), 7.47 (\text{1H}, \text{s})$ 。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

FDM S. (m/z): 361 ( $\text{M}^+ + 1$ )

# 実施例 40

[4-[2-[N-[ (4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ]エチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例 7 の化合物 (500 mg) のメタノール溶液 (20 ml) に、参考例 20 の化合物 (822 mg) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (235 mg) とを加え、室温下16時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。クロホルム:メタノール (10:1) で溶出し、ジエチル [4-[2-[N-[ (5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ]エチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート (530 mg, 49.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.28 (\text{6H}, \text{m}), 1.48 (\text{9H}, \text{s}), 2.80 (\text{6H}, \text{m}), 3.78 (\text{2H}, \text{brs}), 3.89 (\text{2H}, \text{s}), 4.24 (\text{4H}, \text{m}), 4.41 (\text{2H}, \text{brs}), 4.69 (\text{4H}, \text{m}), 6.57 (\text{1H}, \text{s}), 6.75 \sim 6.85 (\text{3H}, \text{m})$ 。

b) a) の化合物 (78 mg) のメタノール溶液 (1

m l) に 1 N 水酸化ナトリウム (5 m l) を加え、室温下 1 時間搅拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物にアニソール (1 m l) とトリフルオロ酢酸 (5 m l) とを加え、3 時間搅拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾取した。これを水に溶かし、H P - 20 に吸着させ、水洗した後、水 : アセトン (10 : 1) で溶出して、標記化合物を 50 m g (87.9%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ )  $\delta$ : 2.81 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.24 (2H, s), 4.67 (4H, s), 6.82 (4H, m)。

#### 実施例 41

[[4-[2-[N-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-N-アセチルアミノ]エチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 23a) の化合物 (309 m g) をピリジン (2 m l) に溶かし、無水酢酸 (1 m l) を加え、室温で 3 時間搅拌した。反応液を酢酸エチルに溶かし、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル : n-ヘキサン (3 : 1) 溶出部

よりジエチル [[4-[2-[N-[(5-ト-プトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-N-アセチルアミノ]エチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート (163 m g, 49.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (9H, s), 1.92, 2.17 (3H, s が 2 本), 2.76 (4H, m), 3.49 (2H, m), 3.69 (2H, br s), 4.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, q, 7.2 Hz), 4.34, 4.57 (2H, s が 2 本), 4.41 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.64 ~ 6.84 (3H, m)。

b) 実施例 23b) の方法に従って同様に合成し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ )  $\delta$ : 1.46,

1.90 (3H, s が 2 本), 2.54 (2H, m), 2.81 (2H, br s), 3.27 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.41 ~ 6.63 (4H, m)。

実施例 4 2

ジ- (5-メチル-2-オキソジオキソニール-4-イル) メチル [ [4- [ [ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 17 a) の化合物 (2 g) の THF (50 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (240 mg) の水溶液 (50 ml) を加え、室温で 20 分間攪拌した。THF を減圧留去した後、5 N 塩酸にて pH を 3.5 に調整し、析出した結晶を濾取した。それを乾燥して、[ [4- [ [ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸を 1.21 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 2.90 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.50 (2H, brs), 4.61 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 9\text{Hz}$ )。

b) a) の化合物 (100 mg) を DMF (3 ml) に溶かし、4-ブプロモメチル-5-メチル-2-オキソ

ジオキソニール (104 mg) とフッ化セシウム (82 mg) とを加え、室温下 19 時間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム: メタノール (20:1) 溶出部より、ジ- (5-メチル-2-オキソジオキソニール-4-イル) メチル [ [4- [ [ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 122 mg 得た。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.19 (6H, s), 2.88 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.51 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.85 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.86 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97 ~ 7.01 (1H, brs), 7.35 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$ )。

SIMS ( $m/z$ ): 773 ( $M^+ + 1$ )

c) b) の化合物を実施例 1 b) の方法に従って反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2.13 (3H, s),

2. 15 (3H, s), 3. 25 (2H, brs),  
 3. 60 ~ 3. 64 (2H, m), 4. 37 (2H,  
 brs), 4. 97 (2H, s), 5. 02 (2H,  
 s), 5. 11 (4H, s), 7. 07 (1H, d, J  
 = 8 Hz), 7. 48 (1H, d, J = 2 Hz),  
 7. 55 (1H, s), 7. 74 (1H, dd, J = 2  
 Hz, 8 Hz)。

FDM S (m/z) : 673 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 43

[[4 - [2 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチ  
 ル] オキサゾール - 5 - イル] - オ - フェニレン] ジオ  
 キシ] ジ酢酸・1/2 硫酸塩

実施例 18 の化合物 (200 mg) を濃硫酸 (1 ml) に溶かし、室温下 2 時間攪拌した。水を加え、析出した結晶を濾取し、水洗し、乾燥して、標記化合物を 76 mg (50%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 28 ~ 1. 45 (2H, m), 1. 46 ~ 1. 68 (3H, m), 1. 82 ~ 1. 95 (2H, m), 2. 58 ~ 2. 70 (2H, m), 2. 85 ~ 2. 88 (2H, m), 3. 33 ~ 3. 47 (2H, m), 4. 55 (2H, s), 4. 58 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J = 9 Hz), 6. 79 (1H, s), 6. 91 (1H, d, J = 9 Hz), 6. 99 (1H, s)。

FDM S (m/z) : 405 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 44

2 - [[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]アセチル]ピリジン-5-イルオキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

## 酸塩

a) オキサリクロライド (10 μl) のジクロロメタン (0. 5 ml) 溶液に、-78℃でジメチルスルホキシド (17 μl) のジクロロメタン (0. 5 ml) 溶液を加え、4 分間攪拌した。これに実施例 21 a) の化合物 (58 mg) のジクロロメタン溶液 (1 ml) を加え、15 分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (76 μl) を加え、-78℃で 15 分、0℃で 30 分反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1: 2) 溶出部より、t-ブチル 2 - [[(5-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]アセチル]ピリジン-5-イルオキシセテートを 12 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 49 (9H, s), 1. 50 (9H, s), 2. 87 (2H, m),

3. 73 (2H, m)、4. 50 (2H, s)、  
 4. 66 (2H, s)、5. 09 (2H, d, J =  
 4. 7 Hz)、6. 90 (1H, t, J = 4. 7 Hz)、  
 7. 27 (1H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz)、  
 7. 32 (1H, s)、8. 07 (1H, d, J =  
 8. 9 Hz)、8. 36 (1H, d, J = 2. 8 Hz)。

b) a) の化合物を実施例 1 b) と同様な方法で処理し、標記化合物を 10 mg (73%) 得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3. 20 (2H, t, J = 5. 8 Hz)、3. 31 (2H, s)、3. 58 (2H, t, J = 5. 8 Hz)、4. 32 (2H, s)、4. 98 (2H, s)、6. 61 (1H, s)、7. 48 (1H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz)、8. 05 (1H, d, J = 8. 9 Hz)、8. 40 (1H, d, J = 2. 8 Hz)。

SIMS ( $m/z$ ): 376 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 45

[[4-[[2-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 18 a) の化合物 (634 mg) をエタノール (6 ml) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (52 mg) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液を

酢酸エチルにて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル:n-ヘキサン (2:1) 溶出部より、ジ-tert-ブチル[[4-[[2-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテートを 370 mg (58. 2%) 得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 47 (27H)、2. 85 (2H, brs)、3. 18 (1H, brs)、3. 43 (1H, m)、3. 72 (2H, brs)、3. 82 (1H, m)、4. 45 (2H, s)、4. 59 (2H, s)、4. 60 (2H, s)、4. 86 (1H, m)、6. 35 (1H, brs)、6. 82 (1H, d, J = 8. 0 Hz)、6. 92 (2H, m)、7. 20 (1H, s)。

b) a) の化合物を実施例 1 b) の方法と同様に処理し、標記化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 3. 05 (2H, m)、3. 74 (1H, m)、4. 18 (2H, m)、4. 60~4. 75 (4H, m)、6. 77~6. 91 (4H, m)、4 H 分が溶媒と重なっている。

## 実施例 46

4 - [ [2 - (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ  
[3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] チア  
ゾール-4-イル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸

## 塩

a) 4' - (4-メトキシベンジル) オキシアセトフ  
エノンを参考例 15b) の方法に従い反応させ、4' -  
(p-メトキシベンジル) オキシ-2-プロモアセトフ  
エノンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (3H,  
s), 4.40 (2H, s), 5.07 (2H, s),  
6.93 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.02 (2  
H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.35 (2H, d,  $J=$   
8.9 Hz), 7.97 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ )。

SIMS ( $m/z$ ): 335 ( $M^+ + 1$ )

b) ホルムアミド (2ml) に五硫化リン (198  
mg) を加え、室温で一晩攪拌した。これに上記 a) の  
化合物 (1.34g) の THF (5ml) 溶液を加え、  
1 時間攪拌した。飽和重曹水と水とを加え、酢酸エチル  
で抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
溶媒を留去した。得られた結晶をエーテルで洗浄した後、  
乾燥し、4 - [4 - (p-メトキシベンジル) オキシフ  
エニル] チアゾールを 689 mg (58%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (3H,

s), 5.04 (2H, s), 6.92 (2H, d,  
 $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.6$   
Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  
7.40 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 7.86 (2  
H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=$   
1.9 Hz)。

EIMS ( $m/z$ ): 297 ( $M^+$ )

c) 上記 b) の化合物 (150 mg) を THF (3  
ml) に溶かし、-78℃に冷却して、n-ブチルリチ  
ウム (1.5 M n-ヘキサン溶液、0.33 ml) を  
滴下し、同温度で 10 分間攪拌した。この溶液に参考例  
7 の化合物 (133 mg) の THF (2 ml) 溶液を滴  
下し、-78℃で 30 分間攪拌した。反応液をエーテル  
で希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精  
製し、2 - [1 - (5-tert-ブトキシカルボニル-4,  
5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジ  
ン-2-イル) -1-ヒドロキシメチル] -4 - [4 -  
(p-メトキシベンジル) オキシフェニル] チアゾール  
を 125 mg (44%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H,  
s), 2.81 (2H, brs), 3.63 (1H,  
brs, D<sub>2</sub>O 消失), 3.69 (2H, brs),

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

3. 81 (3H, s), 4. 43 (2H, brs),  
5. 03 (2H, s), 6. 23 (1H, d, J =  
4. 0 Hz), 6. 82 (1H, s), 6. 92 (2H,  
d, J = 8. 5 Hz), 7. 01 (2H, d, J =  
8. 5 Hz), 7. 34 (1H, s), 7. 37 (2H,  
d, J = 8. 5 Hz), 7. 82 (2H, d, J =  
8. 5 Hz)。

EIMS (m/z): 564 (M<sup>+</sup>)

d) 上記c) の化合物 (290 mg) をジクロロメタ  
ン (6 ml) に溶かし、氷冷下、ビリジウム クロロ  
クロレート (220 mg) を加え氷冷下で2時間、室温  
で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶  
物をセライトを用いて濾去した。濾液を飽和重曹水、水  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を  
留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
ー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、  
2- [(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7  
-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] -4- [4- (p-メトキシベンジル)  
オキシフェニル] チアゾールを174 mg (60. 2%)  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 51 (9H,  
s), 2. 97 (2H, brs), 3. 77 (2H,  
brs), 3. 83 (3H, s), 4. 59 (2H,

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

brs), 5. 07 (2H, s), 6. 94 (2H, d,  
J = 8. 6 Hz), 7. 09 (2H, d, J = 8. 6  
Hz), 7. 39 (2H, d, J = 8. 6 Hz),  
7. 71 (1H, s), 7. 92 (2H, d, J =  
8. 6 Hz), 8. 34 (1H, brs)。

SIMS (m/z): 563 (M<sup>+</sup> + 1)

e) 上記d) の化合物 (170 mg) とアニソール  
(0. 2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) とを、室  
温下で30分反応させた。これにジイソプロピルエーテ  
ル (10 ml) を加え、生じた沈殿を濾取した。得られ  
た沈殿 (137 mg) をジクロロメタン (2 ml) に溶  
かし、ジ-tert-ブチルジカーボネート (72 mg)、ト  
リエチルアミン (0. 15 ml) 及びDMF (0. 5  
ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エ  
チルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
た後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1)  
にて精製し、2- [(5-tert-ブトキシカルボニル-4,  
5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジ  
ン-2-イル) カルボニル] -4- (p-ヒドロキシフ  
ェニル) チアゾール125 mg (94%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 51 (9H,  
s), 2. 98 (2H, brs), 3. 78 (2H,  
brs), 4. 59 (2H, brs), 6. 96 (2H,

d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, s),  
7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, brs).

EIMS (m/z): 442 (M<sup>+</sup>)

f) 上記e)の化合物(119mg)をDMF(2ml)に溶かし、炭酸カリウム(74mg)とプロモ酢酸t-ブチル(0.047ml)とを加え、60~70℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、t-ブチル 4-[[2-(5-t-ブチルオキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]チアゾール-4-イル]フェノキシセテートを129mg(86%)得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.98 (2H, brs), 3.78 (2H, brs), 4.59 (4H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.35 (1H, brs).

EIMS (m/z): 556 (M<sup>+</sup>)

g) 上記f)の化合物を実施例1b)の方法と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+d<sub>2</sub>O) δ:

3.25 (2H, m), 3.51 (2H, m),

4.35 (2H, brs), 4.76 (2H, s),

7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (2

H, d, J = 8.7 Hz), 8.41 (1H, s),

8.43 (1H, s).

FDMS (m/z): 400 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 47

4-[[4-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ

[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]チア

ゾール-2-イル]フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸

#### 塩

a) 4-(p-メトキシベンジル)オキシベンゾニトリル(7.18g)をピリジン(100ml)に溶かし、トリエチルアミン(20ml)を加え、室温で30分間硫化水素ガスを通じた。室温で3時間、50℃で一晩攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、結晶を濾取し、乾燥した後、4-(p-メトキシベンジル)オキシチオベンズアミドを8.05g(98%)得た。

EIMS (m/z): 273 (M<sup>+</sup>)

b) 上記a)の化合物(273mg)をDMF(3

ml)に溶かし、クロルアセトアセトアルデヒド(40

%水溶液、0.3ml)を加え、60℃で3時間攪拌し

た。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物にエーテルを加え、結晶を濾取し、乾燥した後、2-[4-(p-メトキシベンジル)オキシフェニル]チアゾールを203mg(70%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.7 Hz)。

EIMS ( $m/z$ ): 297 ( $M^+$ )

c) 上記b)の化合物を実施例29c)~g)の方法に従って反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.18 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.29 (2H, brs), 4.80 (2H, brs), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.68 (1H, s)。

#### 参考例22

6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボ

#### ン酸

a) 6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

五硫化リン(6.668g, 30mmol)のホルムアルド(25mL)懸濁液を室温にて一晚攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、チオホルムアミド(3.964g)を得た。

得られたチオホルムアミドに、Tetrahedron, 39, 3767 (1983)に記載の方法に準じて合成した3-クロロ-1-エトキシカルボニルピリジン-4-オン(5.141g, 25mmol)のエタノール(100mL)溶液を加え、モレキュラーシーブス4A存在下で15時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下にエタノールを留去した。次いで、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を6.175g得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(c-200=150g、展開溶媒:  $\text{CHCl}_3$ )にて精製することにより、淡黄色澄明の油状物として標記化合物を3.213g(60.5%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t, J = 7.03 Hz), 2.88~3.00 (2H, m),

カザルカルラムクロマトグラフィー (c-200=100 g、ヘキサン：酢酸エチル=10:1~5:1) にて精製することにより、淡黄色結晶の標題化合物を1.49 g (59.7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s)、2.84~3.03 (2H, m)、3.66~3.85 (2H, m)、4.68 (2H, s)、8.68 (1H, s)。

ELMS: 240 ( $\text{M}^+$ )

d) 6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、参考例20c)の化合物(721.0 mg, 3.0 mmol)のTHF(50 ml)溶液に、-78℃にて、n-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液(2.44 ml, 3.9 mmol)をゆっくり滴下した。5分間撹拌した後、-78℃にて二酸化炭素を1時間吹き込んだ。水とエーテルを加え、5 N水酸化ナトリウムで抽出した後、濃塩酸にてpHを4とした。さらにクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、褐色結晶として標題化合物を434.3 mg (50.9%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H,

3.74~3.87 (2H, s)、4.20 (2H, q, J=7.03 Hz)、4.73 (2H, s)、8.68 (1H, s)。

b) 4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

参考例20a)の化合物(3.20 g, 15.6 mmol)に3.5 N KOH(50 ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、氷冷下濃塩酸にてpHを8~9にした。これに食塩を加えて飽和させた後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色澄明の油状物として標題化合物を1.488 g (68.0%) 得た。これは精製することなしに次の反応に用いた。

c) 6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

参考例20b)の化合物(1.458 g, 10.4 mmol)のDMF(50 ml)溶液に、室温にて、トリethylアミン2.2 ml(2.2 ml, 15.8 mmol)とジ-tert-ブチルジカ-ボネート(2.5 ml, 10.9 mmol)を加えた。室温で5分間撹拌した後、氷冷下1 N HCl(50 ml)を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和炭素水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗生成物を2.585 g 得た。これをシリ

s)、2.90~3.05(2H, m)、3.69~3.87(2H, m)、4.75(2H, s)。

#### 実施例 48

[[4-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ソロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]  
アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]  
ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ-tert-ブチル [[4-[[(6-tert-ブト  
キシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
ロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ア  
ミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]ジ  
オキシ]ジアセテート

参考例 20d) の化合物 (137.9 mg, 0.48  
5 mmol) とジ-tert-ブチル [4-(2-アミノ-1-  
ヒドロキシエチル)-o-フェニレン]ジオキシ]ジア  
セテート (209.5 mg, 0.485 mmol) の入った  
フラスコに HOBt (72.2 mg, 0.534 mmol)  
の DMF (4.8 ml) 溶液を加えた。このフラスコに、  
氷冷下、トリエチルアミン (75 ml, 0.538 mmol)  
と 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)  
カルボジイミド (WSCl) (102.4 mg,  
0.534 mmol) を加え、10 分間攪拌した後、室温ま  
で昇温させた。4.5 時間攪拌した後、さらに HOBt  
(72.2 mg, 0.534 mmol) と WSCl

(102.4 mg, 0.534 mmol) を加え、室温にて  
20.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチ  
ルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗生成物を  
398.2 mg 得た。これをシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (CHCl<sub>3</sub>: MeOH = 50:1~150:  
1) にて 3 回精製することにより、淡黄色結晶の標題化  
合物を 152.6 mg (47.4%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44~1.54  
(27H, m)、2.82~2.92(2H, m)、  
3.41~3.52(2H, m)、3.68~3.86  
(3H, m)、4.59(2H, s)、4.60(2H,  
s)、4.69(2H, s)、4.83~4.89(1  
H, m)、6.83(1H, d, J=8.72 Hz)、  
6.91~6.97(2H, m)。

EIMS (m/z): 663 (M<sup>+</sup>)

b) 前記 a) の化合物 (115.3 mg, 0.174  
mmol) のアニソール (0.5 ml) 溶液に、0℃にてト  
リフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えた。反応溶液を室  
温に昇温した後、4 時間攪拌した。0℃にてイソプロピ  
ルエーテルを加え、結晶を析出させた後、結晶を吸引濾  
取した。これを凍結乾燥することにより、粗生成物を  
82.1 mg 得た。これを LH カラム (50% メタノー  
ル) にて精製することにより白色結晶の標題化合物を

76.6 mg (77.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.86~3.06 (2H, m), 3.40~3.89 (5H, m), 4.25~4.50 (2H, m), 4.55~4.70 (4H, m), 6.68~6.98 (3H, m)。

### 参考例 23

t-ブチル [4-(アミノアセチル)-2-プロピルオキシ] フェノキシアセテート・塩酸塩

a) t-ブチル [4-(アジドアセチル)-2-プロピルオキシ] フェノキシアセテート

参考例 19 b) で合成した化合物 500 mg (1.63 mmol) をアセトン 7 ml に溶解し、炭酸カリウム (270 mg) とヨウ化アリル (0.5 ml) とを加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: クロロホルム/酢酸エチル = 20/1) にて精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (500 mg, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 4.50 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.68~4.70 (2H, m), 5.30~5.35 (1H, m), 5.42~5.50 (1H, m),

6.04~6.13 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=8.21\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=2.06\text{ Hz}$ , 8.21 Hz), 7.53 (1H, d,  $J=2.06\text{ Hz}$ )。

EIMS ( $m/z$ ): 347 ( $M^+$ )

b) 参考例 9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物 485 mg (1.40 mmol) から、淡黄色油状物質として標題化合物 (474 mg, 収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t,  $J=7.49\text{ Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 1.86 (2H, m,  $J=7.49\text{ Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=7.49\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.32\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=2.22\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=2.22\text{ Hz}$ , 8.32 Hz)。

EIMS ( $m/z$ ): 323 ( $M^+$ )

### 実施例 49

4-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-2-プロピルオキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[[(5-tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル] -  
2-アプロピルオキシフェノキシアセテート

実施例 9 a) の方法に従って、参考例 1 の化合物  
355 mg (1.25 mmol)、参考例 26 b) の化合  
物 (450 mg) から黄色泡状物質として標題化合物  
(580 mg, 収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t,  $J=7.49\text{ Hz}$ ), 1.48 (9H, s), 1.50 (9H, s), 1.90 (2H, m,  $J=7.49\text{ Hz}$ ), 2.88 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.06 (2H, t,  $J=7.49\text{ Hz}$ ), 4.51 (2H, brs), 4.67 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=2.22\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=2.22\text{ Hz}$ , 8.60 Hz)。

EIMS ( $m/z$ ): 588 ( $M^+$ )

b) 実施例 9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物 (500 mg, 0.849 mmol) から淡黄色泡状物質として標題化合物 (389 mg, 収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.09 (3H, t,  $J=7.21\text{ Hz}$ ), 1.87 (2H, m,  $J=7.21\text{ Hz}$ ), 3.21 (2H, t,  $J=6.10\text{ Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=6.10\text{ Hz}$ ),

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

4.06 (2H, t,  $J=7.21\text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ )。  
f d M S ( $m/z$ ): 433 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 24

ターブチル [4-(アミノアセチル)-2-ヒドロキシ] フェノキシアセテート・塩酸塩

参考例 9 b) の方法に従って、参考例 19 b) で合成した化合物 500 mg (1.63 mmol) から淡黄色粉末として標題化合物 (456 mg, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 4.88 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.22\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=2.22\text{ Hz}$ , 8.60 Hz)。

SIMS ( $m/z$ ): 282 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 50

4-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]-2-ベンジルオキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[[ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]-2-ヒドロキシフェノキシアセテート

実施例 9a) の方法に従って、参考例 1 の化合物 1.

6 g (5.66 mmol)、参考例 28 の化合物 (1.8 g) から黄色油状物質として標題化合物 2.8 g (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.88 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.50 (2H, brs), 4.63 (2H, s), 4.84 (2H, d,  $J=4.17\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 7.54 (1H, dd,  $J=2.22\text{ Hz}$ , 8.60 Hz), 7.62 (1H, d,  $J=2.22\text{ Hz}$ )。

b) t-ブチル 4-[[ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル]-2-ベンジルオキシフェノキシアセテート

前記 a) の化合物 (1.00 mg, 0.183 mmol) を DMF (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (30 mg)、ベンジルブロマイド (50  $\mu\text{l}$ ) を加え、室温で 2 時間

撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系クロロホルム/酢酸エチル = 10/1) にて精製し、淡黄色油状物質として標題化合物 54 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.87 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.50 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.81 (2H, d,  $J=4.10\text{ Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.97\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, brs), 7.30~7.63 (8H, m)。

FDMs (m/z): 637 ( $\text{M}^+ + 1$ )

c) 実施例 9b) の方法に従って、前記 b) の化合物 (54 mg) から淡黄色粉末として標題化合物 (30 mg, 収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.29 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 4.40 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 4.91 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.46\text{ Hz}$ ), 7.40~7.62 (6H, m), 7.74 (1H, d,  $J=2.05\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=2.05\text{ Hz}$ , 8.46 Hz)。

WO 94/21599

PCT/JF94/00437

WO 94/21599

PCT/JF94/00437

EDMS (m/z) : 481 (M<sup>+</sup> + 1)

# 参考例 2.5

t-ブチル [4-(アミノアセチル)-2-(エトキシカルボニルメチルオキシ)]フェノキシアセテート

## ・塩酸塩

a) t-ブチル- [4-(アジトアセチル)-2-(エトキシカルボニルメチルオキシ)]フェノキシアセテート

参考例 1.9b) で合成した化合物 (500 mg, 1.63 mmol) をアセトン (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (270 mg)、プロモ酢酸エチル (0.2 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系クロロホルム/酢酸エチル = 20/1) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (552 mg, 収率 86%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.21 Hz), 1.48 (9H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.21 Hz), 4.49 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 9.15 Hz), 7.49 ~ 7.51 (2H, m)。  
 FDM S (m/z) : 393 (M<sup>+</sup>)

b) 参考例 9b) の方法に従って、上記 a) の化合物 200 mg (0.508 mmol) から淡黄色粉末として標題化合物 (183 mg, 収率 89%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.21 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.21 Hz), 4.62 (2H, s), 4.89 (2H, s), 4.93 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.60 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.22 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 2.22 Hz, 8.60 Hz)。

SIMS (m/z) : 368 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 5.1

4-[ [ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル ]-2-(エトキシカルボニルメチルオキシ) フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[ [ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノアセチル ]-2-(エトキシカルボニルメチルオキシ) フェノキシアセテート

実施例 9a) の方法に従って、参考例 1 の化合物 (130 mg, 0.448 mmol)、および参考例 2.5b) の化合物 (180 mg) とから淡黄色泡状物質として標

題化合物 14.5 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J=7.21\text{ Hz}$ )、2.86 (2H, brs)、3.73 (2H, brs)、4.28 (2H, q,  $J=7.21\text{ Hz}$ )、4.50 (2H, brs)、4.70 (2H, s)、4.78 (2H, s)、4.84 (2H, d,  $J=4.16\text{ Hz}$ )、6.85 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ )、7.32 (1H, s)、7.55 (1H, d,  $J=1.94\text{ Hz}$ )、7.65 (1H, dd,  $J=1.94\text{ Hz}$ , 8.60 Hz)。

b) 実施例 9b) の方法に従って、前記 b) の化合物 (14.0 mg, 0.221 mmol) から白色固体として標題化合物 (7.8 mg, 収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.21\text{ Hz}$ )、3.30 (2H, brs)、3.67 (2H, brs)、4.34 (2H, q,  $J=7.21\text{ Hz}$ )、4.41 (2H, s)、4.89 (2H, s)、4.94 (2H, s)、7.15 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ )、7.63 (1H, s)、7.69 (1H, d,  $J=2.22\text{ Hz}$ )、7.84 (1H, dd,  $J=2.22\text{ Hz}$ , 8.60 Hz)。

### 実施例 5.2

4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]フェノキシ酢酸

実施例 9 の方法に従って合成した。

$\delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 3.10 (2H, s)、3.47 (2H, s)、4.25 (2H, s)、4.64 (2H, s)、6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )、7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

### 実施例 5.3

4-[[ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノセチル]-2-ヒドロキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9b) の方法に従って、実施例 5.0a) の化合物 (100 mg, 0.183 mmol) から、淡橙色固体として標題化合物 (55 mg, 収率 60%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.30 (2H, t,  $J=6.10\text{ Hz}$ )、3.67 (2H, t,  $J=6.10\text{ Hz}$ )、4.42 (2H, brs)、4.90 (2H, d,  $J=5.00\text{ Hz}$ )、4.99 (2H, s)、7.29 (1H, d,  $J=8.60\text{ Hz}$ )、7.66 (1H, s)、7.89 (1H, d,  $J=1.94\text{ Hz}$ )、7.95 (1H, dd,  $J=1.94\text{ Hz}$ , 8.60 Hz)。

(2H, m)、3.73 (2H, brs)、4.50  
 (2H, brs)、4.62 (2H, s)、4.84  
 (2H, d, J=4.11Hz)、5.27 (1H,  
 brs)、6.89 (1H, d, J=8.72Hz)、  
 7.04 (1H, brs)、7.33 (1H, s)、  
 7.81 (1H, s)、7.85 (1H, d, J=  
 8.72Hz)。

FDM S (m/z) : 617 (M<sup>+</sup>)

b) 実施例 9b) の方法に従って、前記 a) の化合物  
 (50mg, 0.0809mmol) から白色固体として標  
 題化合物 (10mg, 収率21%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.28 (3H, t,  
 J=7.21Hz)、3.27~3.34 (4H, m)、  
 3.67 (2H, t, J=6.38Hz)、4.41  
 (2H, brs)、4.88 (2H, s)、4.89  
 (2H, s)、7.21 (1H, d, J=8.88  
 Hz)、7.63 (1H, s)、7.87 (1H, d,  
 J=1.94Hz)、8.02 (1H, dd, J=  
 1.94Hz, 8.88Hz)。

#### 実施例 5 4

4-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3,  
 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセ  
 チル]-2-(N-エチルカルバモイルオキシ)フェノ  
 キン酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[(5-tert-ブトキシカルボ  
 ニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-  
 c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]  
 -2-(N-エチルカルバモイルオキシ)フェノキシア  
 セテート

実施例 50a) の化合物 (280mg, 0.512mmol) を DMF に溶解し、トリエチルアミン (0.1ml) とエチルイソシアネート (50μl) とを加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、1N 塩酸で酸性に調整した。溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を遠別し、溶液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1) にて精製して、淡黄色油状物質として標題化合物 175mg (収率55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (3H, t,  
 J=7.18Hz)、1.48 (9H, s)、1.49  
 (9H, s)、2.88 (2H, brs)、3.33

## 参考例 26

2-アミノアセチル-4,5-ジ(tert-ブトキシカル

ボニルメチル)オキシピリジン・二塩酸塩

a) 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-  
-オキソ-4H-ピラン

コウジ酸 (28 g) の DMF (200 ml) 溶液に炭酸カリウム (32 g) を加え、室温にて 30 分間攪拌した後、塩化ベンジル (25 g) を加え、更に 60 時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物を温酢酸エチルより結晶化し、5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン (34.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.40 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.32~7.44 (5H, m), 8.00 (1H, s)。

b) 5-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26 a) の化合物 (11 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、25% アンモニア水 (100 ml) を加え、封管中、100℃にて 16 時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を温メタノールより結晶化し、5-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン (10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.51 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.29~7.45 (6H, m)。

c) 5-ベンジルオキシ-4-(tert-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26 b) の化合物 (5 g) の DMF (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (3 g)、及びプロモ酢酸 tert-ブチル (3.5 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1:1) 溶出部より、5-ベンジルオキシ-4-(tert-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン (4.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 4.61 (2H, s), 4.65 (2H, s),

プトキシカルボニルメチルオキシ) - 2-ヒドロキシメチルピリジン (3.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.63 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.67 (1H, s), 8.11 (1H, s)。

f) 4,5-ジ(tert-プトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ホルミルピリジン

参考例 26e) の化合物 (6g) のジクロロメタン (80ml) 溶液に、二酸化マンガン (10g) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1:1) 溶出部より、4,5-ジ(tert-プトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ホルミルピリジン (4.6g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (18H, s), 4.71 (2H, s), 7.38 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

5.17 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.30~7.45 (5H, m), 8.06 (1H, s)。

d) 4-(tert-プトキシカルボニルメチル)オキシ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26c) の化合物 (20g) のメタノール (200ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (1g) を加え、接触還元 (75 分間) を行った。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去し、4-(tert-プトキシカルボニルメチル)オキシ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン (12.4g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 4.58 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.75 (1H, s), 8.10 (1H, s)。

e) 4,5-ジ(tert-プトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルピリジン

参考例 26d) の化合物 (3g) の DMF (30ml) 溶液に 60% NaH (0.47g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次にプロモ酢酸 tert-ブチル (1.73ml) の DMF (30ml) 溶液を 5 時間で滴下し、更に 2 時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン (3:1) 溶出部より、4,5-ジ(tert-

g) 4, 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)-2-(1-ヒドロキシ)エチルピリジン

参考例 26 f) の化合物 (4.6 g) の THF (50 ml) 溶液に、-40℃にてメチルマグネシウムブロマイド (1.02 mol/l in THF, 17.9 ml) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル：n-ヘキサン (2:1) 溶出部より、4, 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)-2-(1-ヒドロキシ)エチルピリジン (2.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.66 (2H, m), 4.78 (1H, m), 6.68 (1H, s), 8.08 (1H, s)。

h) 2-アセチル-4, 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン

参考例 26 g) の化合物 (2.8 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に二酸化マンガン (6.3 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去し、2-アセチル-4, 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン (2.58 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (18H, s), 2.66 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.50 (1H, s), 8.14 (1H, s)。

i) 2-ブromoアセチル-4, 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチル)オキシピリジン

参考例 26 h) の化合物 (1.0 g) のジクロロエタン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.9 ml) 及びトリメチルシリルトリフルオロメタンズルホネート (0.54 ml) 加え、-40℃にて30分間攪拌した。次にN-ブromoコハク酸イミド (0.49 g) を加え、-35℃にて30分間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、エーテルで抽出し、炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル：n-ヘキサン (1:3) 溶出部より、2-ブromoアセチル-4, 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ピリジン (561 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (18H, s), 4.70 (2H, s), 4.75 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.52 (1H, s), 8.13 (1H, s)。

j) 2-アジドアセチル-4,5-ジ(tert-ブトキシル)ボニルメチルオキシ)ピリジン

参考例 26 i) の化合物 (550 mg) の DMF (15 ml) 溶液にナトリウムアジド (85 mg) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル: n-ヘキサン (1:3) 溶出部より、2-アジドアセチル-4,5-ジ(tert-ブトキシル)ボニルメチルオキシ)ピリジン (442 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.50 (9H, s), 4.70 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.50 (1H, s), 8.10 (1H, s)。

k) 2-アミノアセチル-4,5-ジ(tert-ブトキシル)ボニルメチルオキシ)ピリジン・二塩酸塩

参考例 26 j) の化合物 (100 mg) のメタノール (8 ml) -  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (10 mg) 及び 1N 塩酸 (0.5 ml) を加え、接触還元 (3 時間) を行った。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、水を加え、凍結乾燥して、2-アミノアセチル-4,5-ジ(tert-ブトキシル)ボニルメチルオキシ)ピリジン・二塩酸塩 (104 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.49 (9H, s), 7.63 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

#### 実施例 55

2-[2-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]ピリジニル-4,5-ジオキシジ酢酸・二トリクロロ酢酸塩

a) 参考例 40 の化合物 (42 mg) の DMF (1 ml) 溶液に、BOP (66 mg) 及び N-メチルモルホリン (0.05 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、5-tert-ブトキシルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルカルボン酸 (70 mg) を加え、更に 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル: n-ヘキサン (1:2) 溶出部より、ジ-tert-ブチル-2-[2-[(5-tert-ブトキシルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]ピリジニル-4,5-ジオキシジアセチート (46 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.87 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.50 (2H,

s)、4.71(2H, s)、4.76(2H, s)、  
5.07(2H, d)、6.82(1H, br s)、  
7.31(1H, s)、7.50(1H, s)、  
8.15(1H, s)。

b) 前記 a) の化合物 (44 mg) のアニソール (0.06 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.3 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (30 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.04 (2H, s)、4.19 (2H, s)、4.82~4.93 (6H, m)、7.41 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.23 (1H, s)。

#### 実施例 56

ジノルマルブチル [[4-[[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例 1 の化合物 (392 mg, 1.64 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、BOP (800 mg, 1.81 mg)、N-メチルモルホリン (0.40 ml, 3.62 mmol) およびジ-n-ブチル [[4-(アミノアセチル)-o-フェニレン]ジオキシ] ジアセテート (710 mg, 1.64 mmol) を加え、室温で 1.5

時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、酢酸エチルを留去した。これをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサシ: 酢酸エチル = 3: 1 → 1: 1) で精製し、ジノルマルブチル [[4-[[[2-[(5-tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ] ジアセテート 500 mg (収率 45%) を得た。

$\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t, J = 7 Hz)、0.92 (3H, t, J = 7 Hz)、1.36 (4H, m)、1.50 (9H, s)、1.63 (4H, m)、2.87 (2H, s)、3.74 (2H, s)、4.22 (2H, t, J = 7 Hz)、4.22 (2H, t, J = 7 Hz)、4.79 (2H, s)、4.81 (2H, s)、4.84 (2H, d, J = 4 Hz)、6.89 (1H, d, J = 8 Hz)、7.00 (1H, m)、7.33 (1H, s)、7.55 (1H, d, J = 2 Hz)、7.65 (1H, dd, J = 2.8 Hz)。

ELMS (m/z): 660 ( $\text{M}^+$ )

b) 前記 a) の化合物 (470 mg, 0.711 mmol) にアニソール (0.7 ml) とトリフルオロ酢酸

(2, 4 ml) とを加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、水で抽出し、エーテルで洗浄した。水層を合わせ、凍結乾燥を行い、白色結晶の標題化合物 344 mg (収率 72%) を得た。

$\text{NMR (CD}_3\text{OD)} \delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 0.93 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 1.37 (4H, m), 1.63 (4H, m), 3.20 (2H, t,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, t,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J = 2, 8 \text{ Hz}$ )。

$\text{EIMS (m/z)}: 560 (\text{M}^+)$

#### 実施例 57

ジシクロヘキシル [4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]

#### ジオキシシ]ジ酢酸

実施例 34 の化合物のフリー体 (700 mg,

1.39 mmol) を、シクロヘキサノール (14 ml) およびクロロホルム (7 ml) の飽和塩酸溶液中で室温下

一晚攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した後、クロロホルム層を分取した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー - ( $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1 \rightarrow 4 : 1$ ) で精製し標題化合物 (531 mg, 収率 57%) を得た。

$\text{NMR (CDCl}_3) \delta$ : 1.20 ~ 1.95 (20H, m), 2.84 (2H, s), 3.17 (2H, t,  $J = 5 \text{ Hz}$ ), 3.93 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.84 (2H, d,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 4.90 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J = 2, 8 \text{ Hz}$ )。

$\text{EIMS (m/z)}: 612 (\text{M}^+)$

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

参考例 274-シアノシクロヘキシルカルボン酸

文献記載 (J. Am. Chem. Soc., 82, 2547 (1960)) の方法に準じて合成したメチル 4-シアノシクロヘキシルカルボキシレート 470 mg (2.81 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム (2.8 ml) を加え、室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、エーテルで洗浄した後、5 N 塩酸で酸性にした。クロロホルムで 3 回抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩をろ別し、溶液を減圧濃縮して、無色結晶として標記化合物 362 mg (収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50~1.70 (4H, m), 2.07~2.18 (4H, m), 2.38~2.54 (2H, m)

実施例 58

[[4-[[[トランス-4-アミジノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-オ-フェニレン]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ-tert-ブチル [[4[[[トランス-4-シアノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-オ-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

実施例 9a の方法に従って、参考例 1 で合成した化合物 153 mg (1 mmol)、90 410 mg から淡

黄色油状物質として標記化合物 325 mg (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.58~1.68 (4H, m), 1.90~2.00 (2H, m), 2.20~2.26 (2H, m), 2.45~2.55 (1H, m), 2.65~2.72 (1H, m), 3.11 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.33 Hz), 7.46 (1H, d, J=1.94 Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.94 Hz, 8.33 Hz)

EIMS (m/z): 544 ( $\text{M}^+$ )

b) [[4-[[[トランス-4-チオカルバモイルシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-オ-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

前記 a) で合成した化合物 655 mg (1.2 mmol) をピリジン (15 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、室温で硫化水素ガスを一時間通じた後、封管中 50℃ で 5 時間攪拌した。反応液を室温にもどした後、酢酸エチルで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液と、1 M 硫酸水素カリウム溶液とでそれぞれ 2 回ずつ洗浄した。有機層と硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機塩をろ別した。溶液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル

ム：メタノール＝50：1）で精製し、黄色油状物質としてチオアミド体71mg（収率10％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.58~1.65 (4H, m), 1.72~1.82 (2H, m), 1.92~2.00 (2H, m), 2.54~2.61 (1H, m), 2.69~2.78 (1H, m), 3.13 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.46 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.79 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.79 Hz, 8.46 Hz) S I M S (m/z): 579 ( $\text{M}^+ + 1$ )

c) [[4-[[[トランス-4-(イミノ(メチルチオ)メチル)シクロヘキシル]カルボニルN-メチルミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

前記b)で合成した化合物70mg (0.121mmol)をアセトン7mlに溶解し、ヨウ化メチル0.7mlを加え、1時間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝100：1)にて精製し、黄色油状物質としてイミノチオメチル体69mg（収率97％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.55~1.69 (4H, m)

、1.92~1.98 (2H, m), 2.02~2.09 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.30~2.43 (1H, m), 2.60~2.68 (1H, m), 3.11 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.32 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.94 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.94 Hz, 8.32 Hz)

S I M S (m/z): 593 ( $\text{M}^+ + 1$ )

d) ジ-tert-ブチル [[4-[[[トランス-4-アミノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

前記c)で合成した化合物62mg (0.107mmol)をメタノール3mlに溶解し、酢酸アミンモニウムを加え、1.5時間還流した。反応液を減圧濃縮し、淡黄色油状物質としてアミジン体56mg（収率93％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.53~1.72 (4H, m), 1.90~1.98 (2H, m), 2.00~2.06 (2H, m), 2.45~2.53 (1H, m), 2.82~2.88 (1H, m), 2.94, 3.18 (3H, 2s), 4.69, 4.71 (2H, s), 4.76, 4.78 (2H, 2s), 4.83, 4.91 (2

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

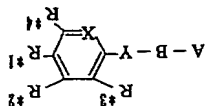
PCT/JP94/00437

H, 2 s), 6.99, 7.10 (1H, 2d, J = 8.46 Hz), 7.54, 7.58 (1H, 2d, J = 2.05 Hz), 7.68, 7.70 (1H, 2dd, J = 2.05 Hz, 8.46 Hz)

e) 前記d)で合成した化合物50mg (0.089 mmol)をアニソールに溶かし、氷冷下でトリフルオロ酢酸を加えた。その後、室温に戻しながら5時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取り、無色固体として標記化合物31mg (収率62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.48~1.72 (4H, m), 1.87~2.03 (4H, m), 2.45~2.55 (1H, m), 2.80~2.88 (1H, m), 2.95, 3.18 (3H, 2s), 4.7, 7.4, 8.0 (2H, 2s), 4.83 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.04, 7.08 (1H, 2d, J = 8.72 Hz), 7.57, 7.62 (1H, 2d, J = 1.80 Hz), 7.68, 7.74 (1H, 2dd, J = 1.80 Hz, 8.72 Hz),  
FDMS (m/z): 450 (M<sup>+</sup> + 1)

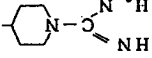
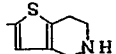
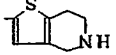
第1表



実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>#1</sup>	R <sup>#2</sup>	R <sup>#3</sup>	R <sup>#4</sup>
1	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H
2	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> -	-	-	-	-	-	H
3	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	-	-	-	-	-	H
4	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	-	-	-	-	-	H
5	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	-	-OCH <sub>2</sub> COONa	-OCH <sub>2</sub> COONa	-OCH <sub>2</sub> COONa	H
6	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	-	-	-	-	H
7	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	-	-	-	-	H

PCT/JP94/00437

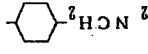

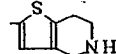

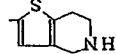
WO 94/21599

実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>#1</sup>	R <sup>#2</sup>	R <sup>#3</sup>	R <sup>#4</sup>
17		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H	H
18		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
19	↓	-CONCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
20	↓	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	H	↓	↓
21	↓	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	N	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓	↓	↓
22		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	CH	↓	↓	↓	↓
23	↓	↓	H	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓	↓
24	↓	↓	↓	↓	↓	↓	H

第 1 表 (続き)

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>#1</sup>	R <sup>#2</sup>	R <sup>#3</sup>	R <sup>#4</sup>
8		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H	H
9		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
10	↓	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
11	↓	-CH <sub>2</sub> CONCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
12	↓	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
13		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
14		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
15	↓	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	↓	↓	↓	↓	↓
16		-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	↓	↓	↓	↓	↓

第 1 表 (続き)

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
32		-CH <sub>2</sub> NHCO-	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H
33		-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	↓	-OCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	↓	-OCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	↓
34		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
35		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓
36		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
37		-CH <sub>2</sub> CONCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
38		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	H	↓	↓
39		-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	↓	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓	↓	↓
40		-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	↓	↓	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓	↓

第 1 表 (続き)

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
25		-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H	-OCH <sub>2</sub> COOH	↓
26		↓	↓	↓	↓	-OCH <sub>2</sub>	↓
27		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	-OCH <sub>2</sub> COOH	H	↓
28		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
29		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
30		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
31		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓

第 1 表 (続き)

PCT/JF94/00437

WO 94/21599

実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>#1</sup>	R <sup>#2</sup>	R <sup>#3</sup>	R <sup>#4</sup>
48		-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H	H
49		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
51	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
52	↓	-CONH-	↓	↓	↓	↓	↓
53	↓	-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓
54	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
55	↓	↓	N	↓	↓	↓	↓
56	↓	↓	CH	↓	↓	↓	↓
57	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
58		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	↓	↓	↓	↓	↓

PCT/JF94/00437

WO 94/21599

実施例	A-	-B-Y-	X	R <sup>#1</sup>	R <sup>#2</sup>	R <sup>#3</sup>	R <sup>#4</sup>
41		-CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH	-OCH <sub>2</sub> COOH	-OCH <sub>2</sub> COOH	H	H
42	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
43		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	↓	↓	↓	↓	↓
44		-CONHCH <sub>2</sub> CO-	N	↓	↓	↓	↓
45	↓	↓	CH	↓	↓	↓	↓
46	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
47	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

薬理試験 1 血小板凝集阻害作用

本発明による化合物の血小板凝集阻害作用を、ヒト P R P (多血小板血漿) を用いて検討した。

正常ヒト (男性) の静脈から 3. 8 % クエン酸ナトリウム 1 容を添加した注射筒により血液 9 容を採取し、170 x g で 10 分間室温にて遠心し、得られた上清を分離して P R P とした。P R P を採取した残りの血液を 2700 x g で 15 分間遠心し、上清を乏血小板血漿 (P P P) として分離した。

血小板凝集試験は、メバニクス社製のアグリゴメータ (P A M - 8 C) を用いて行った。被検物質は、50 % D M S O - 生理食塩水、50 % メタノール - 生理食塩水もしくは生理食塩水に溶かした。また、被検物質と P R P とのブレインキニューシン時間は 2 分間とした。凝集惹起剤 A D P (CHRONO-PAR REAGENTS 884 ADP, CHRONO-LOG Corp.) は、最終濃度 5 μ M となるように生理食塩水で希釈して用いた。

血小板凝集阻害活性は、下記式から被検化合物を加えなかったときの A D P による血小板凝集作用に対する抑制率として求めた。

$$\text{血小板凝集阻害活性(\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{被検物質添加時のADP凝集率}}{\text{無添加時のADP凝集率}} \right] \times 100$$

薬理試験 2 血小板 G P I I b / I I I a と ファブリノーゲンとの結合阻害作用

本発明による化合物による血小板 G P I I b / I I I a と ファブリノーゲンとの結合阻害作用を、ヒオチン化したヒト ファブリノーゲンをリガンドとしたヒト血小板 G P I I b / I I I a 固相レセプター結合実験系を用いて検討した。

まず、ヒト血小板 G P I I b / I I I a を、Pytela, R らの方法 (Science, 231, 1559-1561 (1986)) に準じて精製した。すなわち、健康人より集めた血小板を、0. 2 % (w/v) Glucose を含む T B S (0. 15 M N a C l / 50 m M T r i s - H C l 緩衝液 (p H 7. 5)) で洗浄し、得られたベレットに同量の 50 m M O c t y l g l u c o s i d e、2 m M P M S F を含む T B S を加えて、4 ° C、20 分間膜蛋白を可溶化した。抽出液を 4 ° C で 3500 x g、20 分間遠心分離し、得られた上清に 1 m M

C a C l 2 と 1 m M M g C l 2 を添加し、アフィニティークロマト用サンブルとした。あらかじめ 50 m M O c t y l g l u c o s i d e、1 m M C a C l 2、1 m M M g C l 2 を含む T B S (緩衝液 A) で平衡化した G R G D S P K - セフアロースカラムに、上記可溶化タンパク質液を吸着させた。緩衝液 A で洗浄後、2 m M G R G D S P ベプチドを含む緩衝液 A で吸着した G P I I b / I I I a を溶出した。

なお G R G D S P K - セフアロースは、G R G D S P

KベプチドとC N B r - 活性化セファロース4B (ファルマシア社製) とを、メーカーの指示書に従ってカップリングさせて作製した。

次いでヒト血小板G P I I b / I I I a 固相レセプター結合試験を、森らの方法 (日本血栓止血学会誌, 2(4), 328-329(1991)) に準じて行った。

精製したヒト血小板G P I I b / I I I a を  $2 \mu\text{g} / \text{mL}$  に調製し、96穴マイクロタイタープレートに  $50 \mu\text{L}$  ずつ  $4^\circ\text{C}$  で一晩吸着させた。  $1 \text{mM}$  C a C l <sub>2</sub> および  $1 \text{mM}$  M g C l <sub>2</sub> を含むTBSで洗浄した後、1%牛血清アルブミンを  $100 \mu\text{L}$  ずつ加え、さらに  $4^\circ\text{C}$  で一晚ブロッッキングを行った。  $0.01\%$  Tween 20 を含むTBS ( TBS-Tween 20 ) で洗浄した後、  $1 \mu\text{g} / \text{mL}$  に調整したピオチン化フィブリノーゲンを  $50 \mu\text{L}$  ずつ加え、ここに各濃度に調整した被検化合物を同時に  $50 \mu\text{L}$  加えて室温で4時間反応させた。TBS-Tween 20 で洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識したアビジンをTBSで4000倍に希釈したものを、  $50 \mu\text{L}$  ずつ添加し、20分間反応させた。TBS-Tween 20 で洗浄した後、10倍希釈したペルオキシダーゼ基質緩衝液に  $1 \text{mg} / \text{mL}$  A B T S (2,2'-Azin o-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) ) を溶解させた溶液を  $50 \mu\text{L}$  ずつ添加し、5分間反応させた。  $0.05\%$  N a N <sub>3</sub> を含む  $0.1 \text{M}$  ケン酸緩衝液

(pH 4.3)  $50 \mu\text{L}$  ずつを加え反応を停止させ、  $415 \text{nm}$  の吸光度を測定した。

結合阻害率は、下記式により算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{被検物質添加時の吸光度}}{\text{無添加時の吸光度}} \right] \times 100$$

実験例1および2で測定した本発明による化合物の血小板凝集阻害活性および血小板G P I I b / I I I a とフィブリノーゲンとの結合阻害作用は以下に示されたとおりである。

第2表

実施例化合物	薬理試験 1	薬理試験 2
1	68%*1	51%*2
4	85%*1	73%*2
7	48%*1	27%*2
9	79%*1	73%*3
10	85%*1	82%*3

\*1:  $10^{-6}$ Mでの阻害率

\*2:  $10^{-5}$ Mでの阻害率

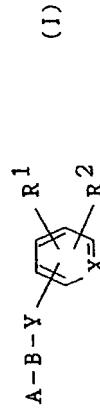
\*3:  $10^{-7}$ Mでの阻害率

第3表

実施例化合物	薬理試験 1 (IC <sub>50</sub> , μM)	薬理試験 2 (IC <sub>50</sub> , nM)
18	0.14	1.7
19	0.55	3.6
20		34
21	0.5	10
22	1.2	>10
25	1.5	
26	1.0	
27	2.5	9.5
28	>10	27
29	0.23	1.4
30	1.9	8.7
31	0.15	6.0
32	0.48	
33	1.7	14
34	0.93	26
35	0.35	42
36	9.0	>100
37	4.9	>100
38	8.0	>100
39	0.26	2.7
40	4.0	>10
41	3.3	
42	0.34	
43	2.8	100
44	0.72	100
45	0.46	2.2
47	6.4	5.7
56	1.1	
57	3.2	
58	0.14	26

因範の長短

1. 下記の一般式(I)で表される化合物並びにその薬理作用と性質とを述べられる塩酸塩と。



【上品】

$R^1$  は基-W-( $CH_2$ )<sub>i</sub>-COOR<sup>3</sup> (ここで、Wは-O-または結合を表し、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、C<sub>5</sub>-7シクロアルキル基、または、生理的条件下で除去され得るエステル残基を表し、iは1~4の整数を表す)を表し、

$R^2$  は水素原子、または、基-W-( $CH_2$ )<sub>i</sub>-  
COOR<sup>3</sup> (ここで、W、R<sup>3</sup> および i は前記と同じ意  
味を表す) または  
-OR<sup>4</sup> (ここで、R<sup>4</sup> は水素原子、低級アルキル基、  
モノ低級アルキルアルミニカルボニル基、または、フェニ  
ル低級アルキル基を表す) を表し、

XはCH<sub>3</sub>またはC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>を表し、

人 是

(1) 基 - (CO)<sub>k</sub> - N(R<sup>5</sup>) - Z -

(上記基中、

$k$  は 0 または 1 を表し、

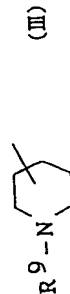
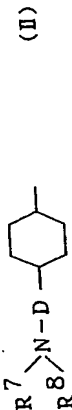
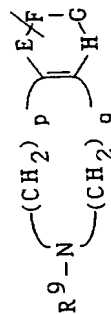
R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の1以上は水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアルアミノ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていても良い）、フェニル低級アルキル基（ここで、フェニル基部分の1以上は水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）、または、アシル基を表し、

Zは結合、もしくは、基 $-(CH_2)_m-CO-$ 、または基 $-(CH_2)_m-CHR^6-$ (ここで、mは1~3の整数を表し、 $R^6$ は水素原子または水酸基を表す)を表すか、

(ii) 基

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CO})_k-$   
 (ここで、 $k$ 、 $m$ および $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表す)  
 を表すか、または

(iii)  $\text{基}-(\text{CO})_k-\text{Het}$  (ここで、Het は窒素原子を 1~4 個含んでなるまたは 6 員の複素環残基を表し、この複素環は窒素原子を 1 または 2 個含む場合にもさらに 1 個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、 $k$  は 0 または 1 の整数を表す) を表し、



A は、

(i) 下記の基 (II) :

(上記基中、

D は  $-(\text{CH}_2)_s-$  (ここで、s は 1~4 の整数を表す) または基  $-C(=NH)-$  を表し、

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、独立して、水素原子、低級アルキル基、アシル基、置換されていてもよい芳香族アシル基、または、アミジノ基を表す)

を表すか、

(11) 下記の基 (III) :

(上記基中、

R<sup>9</sup> は水素原子、低級アルキル基 (この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい) またはアミジノ基を表す)

を表すか、または、

(111) 下記の基 (IV) :

(上記基中、

R<sup>9</sup> は前記と同じ意味を表し、

E、F、G および H は、独立して、 $-\text{CR}^{10}-$ 、

$-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{CO})-$  または結合 (ここで、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は同

一または異なっている) もよく、水素原子または低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を表す) を表し、p および q は独立して 1~3 の整数を表すが、但し p + q は 3~5 の範囲にある) を表し、

B は、結合、C<sub>1-6</sub> アルキレン基または C<sub>2-6</sub> アルケニレン基を表す。]

2. Y が基  $-(\text{CO})_k-\text{N}(\text{R}^5)-\text{Z}-$  (ここで k = 1 である) または基  $-(\text{CO})_k-\text{H e t}-$  であり、そして

A が基 (II) である、請求項 1 記載の化合物。

3. B が結合である、請求項 2 記載の化合物。

4. X が CH である、請求項 2 記載の化合物。

5. Z が基  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$  または基

$-(\text{CH}_2)_m-\text{CH R}^6-$  (ここで R<sup>6</sup> は水素原子を表す) である、請求項 2 記載の化合物。

6. D が基  $-C(=NH)-$  を表し、 $R^7$  および  $R^8$  がともに水素原子を表す、請求項 2 記載の化合物。
7. Y が基  $-(CO)k-N(R^5)-Z-$  (ここで  $k=1$  である) または基  $-(CO)k-Het-$  であり、
- A が基 (III) であり、そして
- B が結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基である、請求項 1 記載の化合物。
8. Z が基  $-(CH_2)m-CO-$  または基  $-(CH_2)m-CHR^6-$  (ここで  $R^6$  は水素原子を表す) であり、かつ、
- B が結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基である、請求項 7 記載の化合物。
9. Y が基  $-(CO)k-N(R^5)-Z-$  (ここで  $k=1$  である)、基  $-NHCO-$  または基  $-(CO)k-Het-$  であり、
- A が基 (IV) であり、そして
- B が結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基である、請求項 1 記載の化合物。
10. A が基 (IV) (但し、E または H の一方が  $-NR^{10}-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  であり他方が結合を表し、かつ、F または G が  $-CR^{10}=$  を表す) である、請求項 9 記載の化合物。
11. p および q のいずれかが 1 であり他方が 2 である、請求項 10 記載の化合物。

ある、請求項 10 記載の化合物。

12. p および q がともに 2 である、請求項 10 記載の化合物。
13. F または G のいずれか一方が  $-CR^{10}=$  (ここで  $R^{10}$  は水素原子を表す) であり、他方が  $-CR^{10}=$  (ここで  $R^{10}$  は水素原子以外を表す) である、請求項 10 記載の化合物。
14. A が基 (IV) (但し、E または H の一方が  $-NR^{10}-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  であり他方が結合を表し、かつ、F または G が F または G の一方が  $-CR^{10}=$  を表し他方が  $-NR^{10}-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  を表す) である、請求項 9 記載の化合物。
15. Y が基  $-(CO)k-Het-$  である、請求項 10 記載の化合物。
16.  $[[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。$
17.  $[[4-[2-[(4, 5, 6, 7-テトラハイドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。$
18.  $[[4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボ$

ニル] - N - メチルアミノ] アセチル] - オ - フエニレ  
ン] ジオキシシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。  
19. [[4 - [[[(5, 6, 7, 8 - テトラヒ  
ドロ - 4H - チエノ[2, 3 - d]アゼピジン - 2 - イル)  
カルボニル]アミノ]アセチル] - オ - フエニレン]ジ  
オキシシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。  
20. [[4 - [N - [(4, 5, 6, 7 - テトラ  
ヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)カル  
ボニル]メチル]カルバモイル] - オ - フエニレン]ジ  
オキシシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。  
21. ジエチル [[4 - [[[(4, 5, 6, 7 -  
テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)  
カルボニル]アミノ]アセチル] - オ - フエニレン]ジ  
オキシシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。  
22. ジ - ノ - プチル [[4 - [[[(4, 5,  
6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン -  
2 - イル)カルボニル]アミノ]アセチル] - オ - フエ  
ニレン]ジオキシシ]ジ酢酸・トリクロロ酢酸塩。  
23. ジシクロヘキシル [[4 - [[[(4, 5,  
6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン -  
2 - イル)カルボニル]アミノ]アセチル] - オ - フエ  
ニレン]ジオキシシ]ジ酢酸・トリクロロ酢酸塩。  
24. [[4 - [[[(トランス - 4 - アジミジノシク  
ロヘキシル]カルボニル - N - メチルアミノ]アセチル]

- オ - フエニレン] ジオキシシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢  
酸塩。

25. 請求項 1 記載の化合物またはその薬理學上許  
容される塩もしくはは溶媒和物の有効量を、薬理學上許容  
される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

26. 血小板凝集阻害剤として用いられる、請求項  
25 記載の医薬組成物。

27. 血栓性疾患の治療または予防に用いられる、  
請求項 25 記載の医薬組成物。

28. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心  
症、末梢性動脈閉塞症である、請求項 27 記載の医薬組  
成物。

29. 請求項 1 記載の化合物の有効量を哺乳類に投  
与することを含んでなる、血栓性疾患の治療または予防  
法。

30. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心  
症、末梢性動脈閉塞症である、請求項 29 記載の治療ま  
たは予防法。

31. 血小板凝集阻害剤の製造のための、請求項 1  
記載の化合物の使用。

32. 血栓性疾患の治療または予防に用いられる医  
薬組成物の製造のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

33. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心  
症、末梢性動脈閉塞症である、請求項 32 記載の治療ま  
たは予防法。

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1992)

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1992年7月)

図 解 説 明 告

図解説明番号 PCT/JP 94/00437

第 2 ページ A の続き

413/06, 417/04, 417/06, C07D471/02, 491/048,  
495/04, A61K31/215, 31/42, 31/43E, 31/44E,  
31/49E, 31/50

同 B の続き

413/06, 417/04, 417/06, C07D471/02, 491/048,  
495/04, A61K31/215, 31/42, 31/43E, 31/44E,  
31/49E, 31/50

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**